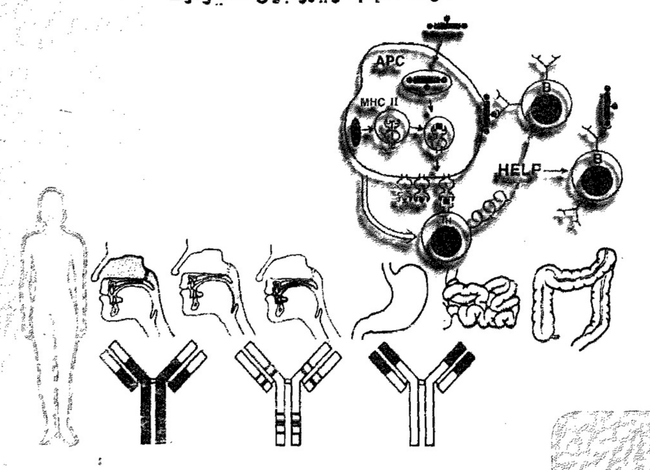


علم المناعة

تأليف

دونالد إم. ويروجون ستيوارت



ترجمة

الدكتور ماهر البسيوني حسين



جامعة الملك سعود

النشر العلمي و المطابع





علم المناعة

تأليف

دونالد إم. وير و جون ستيوارت

ترجمة

الدكتور ماهر البسيوني حسين
أستاذ، قسم النبات والأحياء الدقيقة
كلية العلوم - جامعة الملك سعود



النشر العلمي والمطابع - جامعة الملك سعود

ص.ب ٢٤٥٤ الرياض ١١٤٥١ - المملكة العربية السعودية

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

وير، دونالد إم.
علم المناعة/ دونالد إم. وير، جون ستيوارت؛ ترجمة ماهر البسيوني حسين - الرياض.
٥٦٨ص، ١٧ × ٢٤ سم
ردمك ٣-٧٣١-٠٥-٩٩٦٠ (غلاف)
١ - المناعة ا - ستيوارت، (م. مشارك)
ب - حسين، ماهر البسيوني (مترجم) جـ- العنوان
ديوي ٥٩١,٢٩ ١٩/٠٢٨٣

رقم الإيداع: ١٩/٠٢٨٣
ردمك ٣-٧٣١-٠٥-٩٩٦٠ (غلاف)

حكمت هذا الكتاب لجنة متخصصة شكلها المجلس العلمي بالجامعة، وقد وافق المجلس على نشره بعد اطلاعه على تقارير المحكمين في اجتماعه الثاني عشر للعام الدراسي ١٤١٥/ ١٤١٦هـ المعقود في ١٤/ ٨/ ١٤١٥هـ الموافق ١٥/ ١/ ١٩٩٥م.

مطابع جامعة الملك سعود ١٤١٩هـ

إهداء

أهدي ثمرة جهد هذه الترجمة إلى روح والدي طيب الله ثراهما وإلى زوجتي وأبنائي وإلى أساتذتي وزملائي الذين أسهموا بالتشجيع والمؤازرة والتعاون، وإضاءة الطريق أمام مسالك هذا العلم الجديد بمكتشفاته ومنعطفاته وأهميته العلمية والتطبيقية والعلاجية ومصطلحاته والذين مهدوا لي الطريق بإسهاماتهم الطيبة.

كما أشكر طلابي في جامعات مصر والجامعات العربية المختلفة الذين استجابوا وتفاعلوا مع هذا المقرر، الذي قمت بتدريسه على مدى سنوات طويلة، مما حفزني لأن أثري المكتبة العربية بترجمة واحد من أهم الكتب المعاصرة لعالم مرموق آثر أن يضيف إلى العلم شابًا ليكتمل بهما تواصل الأجيال في علم دائم التجدد يوما بعد يوم، أو في كل ساعة ليصبح من العلوم العصرية المرموقة. وتعقد على علم المناعة آمال عراض في فهم أسرار الصحة والمرض. ولهذا أدعو الله العلي القدير أن يفيد به الطلاب العرب والزملاء والله يجزينا خير الجزاء.

المترجم

مقدمة المترجم

لعل علم المناعة قد أصبح لدى المتخصصين والعامة علمًا تظهر أهميته في حياة الإنسان والحيوان جلية، خاصة وأن الله سبحانه وتعالى عندما خلق الداء خلق له الدواء. ويتميز الإنسان - أرقى المخلوقات - بأن الله قد أنعم عليه بجهاز كامل للمناعة يصد عنه غائلة الجراثيم والميكروبات ومسببات الأمراض من كل لون وصنف. ولولا وجود هذه الدفاعات الحربية الاستراتيجية في الجسم لكان أضعف ميكروب أو مسبب للمرض كافيًا لأن يهلك الإنسان في أيام معدودات. وما شبح فيروس الأيدز ببعيد ليحكي عن الأهوال التي يعاني منها مريض الأيدز والذي لابد وحتمًا أن يموت. . . وذلك لأن جزءًا من مناعته قد تحطمت.

والأمثلة كثيرة والأسئلة أكثر والمشكلات التي تظهر في حياة الإنسان حول المناعة تتفاقم. . مثل أنواع الحساسية. . . والأطفال المبتسرين الذين يجب إكمال نموهم ونمو جهاز مناعتهم في حضانات خاصة بعيدة عن الجراثيم. . . ولماذا ينجح نقل الدم أو يكون وبالاعلى الآخرين. . ؟

وكذلك ماهي الشروط المناعية لزراعة الأعضاء؟ . . . وهل يمكن أن يهاجم الجسم ذاته ويدمره، وما موقف الجهاز المناعي من ذلك؟! . . . وماهي الأسباب المناعية للسرطان ولأمراض أخرى. . . ؟!

وكيف يتم العلاج المناعي؟ . . . تلك وعشرات الأسئلة تراود الإنسان الذي لم يكن يدرك ذلك لولا ماتكشفت عنه الدراسات في علم الناعة.

وأثناء دراستي بإنجلترا منذ أكثر من عشرين عامًا كان دونالد وير من أشهر علماء المناعة في بريطانيا . . وتداولت مؤلفاته وطبعت عشرات الطبعات وقد اعتمدت على هذه الكتب في تدريسي لمقرر المناعة في كثير من الجامعات المصرية والعربية . لذا فقد وجدت أن ترجمة هذا الكتاب إلى العربية سوف يوفر للدارس وللقارىء العربي مرجعًا ممتازًا يحتوي على خبرة عالم كبير ، وعلى تجديد مفيد خاصة في الطبعة العاشرة .

وأقدم هذا الكتاب للمهتمين بعلم المناعة من الدارسين والباحثين في كليات العلوم والعلوم التطبيقية والطب والصيدلة والزراعة . . . وأرجو أن يجد فيه الجميع غايتهم والله ولي التوفيق .

المترجم

الأسس التي ارتكزت عليها الترجمة والعمل في اختيار المصطلحات

١ - تم التقيد بدليل مرشد الترجمة الخاص بمركز الترجمة.
٢ - في معظم الحالات تم استخدام كلمة واحدة مقابل التعبير الأجنبي، إلا فيما يكون قد درج عليه المعنى أو استكمالاً لموضوعه.
٣ - استبعدت الكلمات الأجنبية المعربة إلا لقليل جدّا من الذي لم يمكن التوصل لمقابله باللغة العربية.
٤ - لتمام المعرفة بالمصطلحات العلمية الجوهرية، كتبت العناوين الرئيسة والمصطلحات العلمية باللغتين العربية والإنجليزية علاوة على وجودها بقائمة المحتويات.
٥ - نظراً لاختلاف الترجمة العلمية وبعض المفردات اللغوية من بلد عربي إلى آخر، فقد اعتمد في هذه الترجمة على المصطلحات والمعاني الأكثر عمومية وتداولاً، كما روجعت هذه المصطلحات بكاملها في بعض الكتب العربية المؤلفة والمترجمة في هذا المجال. لكن الاعتماد الأساسي ارتكز على استخدام المعاجم التالية:
١ - المورد (١٩٩٣م).
٢ - قاموس المصطلحات العلمية والفنية ١٩٨٠م.
٣ - قاموس حتي الطبي ١٩٩٢م.
٤ - المعجم الطبي الموحد (حتي والخطيب) الطبعة الثالثة ١٩٨٣م.
٥ - القاموس الطبي (بشاي ١٩٩٣م).
٦ - تمت مراجعة كل هذه المصطلحات مع مجموعة من الزملاء الذين يدرسون هذا العلم في مصر وليبيا والمملكة العربية السعودية والسودان، سواء في كليات الطب أو الطب البيطري أو الصيدلة أو العلوم، وقد روعي ذلك في المتن.

المترجم

مقدمة المؤلفين

إن دفع المحركات النفاثة لخطى علم المناعة لم يتوان منذ ظهور الطبعة السادسة في عام ١٩٨٨م. وقد استلزم هذا إعادة الكتابة الكاملة لجزء المناعة الأساسية مع التغيرات الشاملة في فصول «علم المناعة في التطبيق». وقد تم تقديم أعداد كبيرة من الأشكال الجديدة والجداول. واعتمد ذلك على خطة منهج دراسي قدم لطلاب الطب والعلوم.

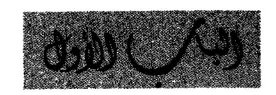
وليس من الممكن في منهج دراسي تقديم مسح شامل لتطبيق علم المناعة في مدى ضخم من الموضوعات، التي يضمها علم المناعة السريرية (الإكلينيكية). وقد صممت المادة المعروضة، لتعطي بصيرة نافذة على طريق المعرفة المناعية، والتي يمكنها أن تساعد في تفسير إمراضية الحالات المرضية وأصلها، ولكن فيما يتعلق بمراجع أكثر تفصيلاً فقد تم تقديمها بوصفها متونًا تخصصية ومقالات مرجعية. وصمم شكل الكتاب ليخاطب هؤلاء الذين يفضلون الأوصاف بالكلمات أكثر مما هي بالرسوم المعقدة. إن قوائم الأهداف التي أعطيت في بداية الفصول، قد قصد بها المساعدة في إجابة عن السؤال: إلى أي مدى أتوقع أن أعرف؟ ويجب أن تخدم بوصفها مرشدًا مبدئيًا لهذا الاستفهام الدائم التكرار.

ومرة أخرى فقد قدم المؤلفان مساعدة تحريرية تفوق التقدير وتشجيعًا على مدى مراحل الإعداد.

دي. إم. دبليو (D. M. W.) ١٩٩٣م.

جيه. إس (J.S)

المحتويات



علم المناعة الأساسية
Basic Immunology

● المناعة ● المناعة الطبيعية (الأصلية) ● مولدات المضادات والتعرف إلى مولد المضاد ● المناعة المكتسبة.

الفصل الأول

المناعة Immunology

● التعرف ● المناعة ● الجهاز المناعي ● الخلايا الليمفاوية ● الخلايا النخاعية ● السايتوكاينات ● خواص المناعة المكتسبة ● مجال علم المناعة ● مراجع مختارة.

إن للأنسجة والخلايا - القادرة على إظهار ماهو معروف الآن بالاستجابة المناعية المكتسبة - تاريخًا تطوريًا، يعود إلى نحو ٤٠٠ مليون سنة، وقد احتفظت الأشكال المأخوذة بهذه الاستجابة أثناء هذه الفترة بثبات عجيب، على كل من المستويين الجزيئي والوظيفي. وحافظت جزيئات البروتين المسؤولة عن ذلك على نمطها الأساسي، مع تباين كان قد حدث من خلال الضغوط التطورية الانتخابية على هذا النمط الأساسي.

التعرف Recognition

لقد نشأت هذه الظواهر المناعية، كما هو معبر عنها في الحيوانات الراقية من آليات تَعرف recognition mechanisms ومكّنت أي حيوان متعدد الخلايا أن يميز بين ذاته itself وغيره الغريب foreign من الأنواع. وتعتمد هذه الفكرة للتفريق بين الذات وغير الذات self/non self descrimination على دعائم النظرية المناعية. وتظهر آليات التعرف المناعى مبكرًا في التطور، ويمكن أن ترى في الكائنات البحرية، مثل الإسفنجيات sponges. فتنظم عملية معاودة تجمع reaggregation المستعمرات المتناثرة عن طريق تعرف البروتينات السكرية glycoproteins السطحية النوعية للأنواع. ويعزى فشل

الأنواع الغريبة للالتصاق ببعضها بعضًا إلى شكل بدائى من طرد العضو المزروع graft . فللخلايا المبطنة لتجويف الإسفنجيات القدرة على اصطياد وابتلاع (التقام phagocytose) الكائنات الموجودة في الماء وسحبها إلى هذا التجويف . وتؤدي آليات مماثلة دورا في التحور الشكلى metamorphosis للحشرات لإزالة النسيج الميت والمتحلل . وتحدث ظاهرة تعرف هامة في التفاعل بين حبوب اللقاح وميسم النبات، تعتمد على طبيعة بروتينات السطح . ويحدث التلقيح pollination والإنبات فقط، إذا كانت حبة اللقاح والميسم متوافقة وراثيا genetically compatible ، ويمنع الإخصاب الذاتى .

ويبدو أن الأنواع البحرية البدائية ، مثل نجم البحر starfishوالشعاب المرجانية corals، لها القدرة على رفض الأعضاء المزروعة grafts من الأشكال التي لاتربطها بها صلة . ويمكن التفريق بين الذات / غير الذات من الحفاظ على علاقات نوعية specific partenership بين الخلايا للكائن المتعدد الخلايا، وتمد الكائن بفوائد إضافية للتعرف واستبعاد المكوّنات الذاتية المتغيرة والكائنات المتطفلة الشديدة الضرر، مثل الفطريات والبكتيريا .

إن جزيئات سطح الخلية المعينة التي يمكن بواسطتها تعريف الغرابة foreigness وتحديدها تكون عادة من السكريات، أو البروتينات السكرية، ويطلق عليها المستقبلات receptors ، وهي ذاتها بروتينات، أو بروتينات سكرية . ومن الجدير بالذكر أن يلاحظ أن إنتاج الجلوبيولين المناعي إم (immunoglobulin-M) (IgM) ، واحد من بروتينات التعرف في الفقاريات العالية، وهو غالبا يستحث بجزيئات الكربوهيدرات . ويعتقد أن IgM يشبه كثيرًا أصل كل أشكال الجلوبيولين المناعي، ويرجع أصله إلى أكثر الفقاريات بدائية وهو السمك .

ومن المحتمل أن تكون خلايا الجهاز المناعي مشتقة من آليات الدفاع الخلوية البدائية، التي ظهرت مع تطور الفقاريات . ويعبر عن هذا بابتلاع الدقائق الغريبة وتحويطها . ولاتستجيب الخلايا المبتلعة phagocytic المسؤولة عن هذا الانقسام، ولذا فإن الحيوان لايستطيع أن يكون مكيفًا adapted أفضل، ليتعامل بفعالية أكثر مع المادة الغريبة .

المناعة Immunity

توجد آليات دفاع عديدة مختلفة، من شأنها أن تحمي الفرد من الأحياء الدقيقة، ومن أي مادة شديدة الضرر . وبعض هذه، شاملة الحواجز الطبيعية، مثل: الجلد، والخلايا المبتلعة ومواد كيميائية معينة والإنزيمات ، وتكون نشيطة قبل التعرض للمادة الغريبة . ولاتقوي آليات المناعة الطبيعية natural or innate هذه بسابق التعرض إلى المواد الغريبة، كما وأنها لاتفرق بينها وآليات المناعة الأخرى ، التي تعرف شموليًا بالمناعة المكتسبة، أو المتكيفة acquired or adaptive ، وهي مكونّات لها القدرة على التعرف إلى التباين الموجود على تراكيب المادة الغريبة . وبهذا يكون لآلية الدفاع المتولدة هذه القدرة على الإزالة النوعية للمادة المهاجمة ، وبالإضافة ، فإن أي تعرّض لاحق يؤدي إلى استجابة مناعية أكثر كفاءة وفعالية . ويبيّن الجدول رقم (١ , ١)صفات المناعة الطبيعية والمكتسبة ومكوناتهما .

جدول رقم (١ , ١). صفات المناعة الطبيعية والمكتسبة ومحدداتهما.

المناعة الطبيعية	المناعة المكتسبة
غير نوعية non specific	نوعية
لاتتغير مع تكرار التعرض	تكوّن ذاكرة memory
حواجز ميكانيكية	
مواد قاتلة للبكتيريا bactericial	
الفلورا الطبيعية flora	
سائلية humoral	
بروتينات الطور الحاد acute phase proteins	الجسم المضاد
الإنزيم المحلل الهادم lysozyme	
المكمل complement	
الوسيطة بالخلايا cell - mediated	الخلايا الليمفاوية – ت
الخلايا القاتلة طبيعيًا	T- lymphocytes
الخلايا المبتلعة phagocytes	

يشتق معنى مصطلح مناعة من الأصل اللاتيني immunatas (الإعفاء من الضرائب المدنية الممنوحة لنواب البرلمان senators ، كما هو مأخوذ الآن من الاستخدام المبكر الذي يعني الإعفاء من الخدمة العسكرية، أو من دفع الضرائب).

إذ أنه قد عُرف من زمن طويل أن هؤلاء الذين يشفون من الأمراض الوبائية مثل الجدري small pox أو الطاعون plague كانوا معفيين من أي إصابات لاحقة، وأن مثل هؤلاء الأشخاص المحصَّنين (المعفيين) كانوا يستخدمون غالبًا أثناء أي وباء، لرعاية هؤلاء الذين يعانون من مرض نشيط. وقد سُجّل التطعيم والتحصين (التحصين immunization) ضد الجدري ، بواسطة عملية التجدير variolation باستخدام مادة من حالات هينّة للجدرى (جدرى التحصين variola)، كما مارسه الصينيون نحو عام ٥٩٠ قبل الميلاد ، كما تمت ممارسته أيضًا فى الهند في الأزمنة القديمة. فقد كانت القشور crusts الجافة من بثرات الذين يعانون من المرض، إما أن تستنشق من الأنف، أو أن توضع ندفات قطن مضغوطة pledgets ، محملة بمسحة الجدري ومخزنة لمدة عام بعد الإصابة ، على خدشات scratches في الجلد . وقد تم إدخال هذه الطريقة في إنجلترا من تركيا في زمن الملك جورج الأول George 1 بواسطة السيدة ماري وورتلي مونتاجو Lady Mary Wortley Montagu زوجة السفير البريطاني في القسطنطينية Constantinpole . إذ كان يتم إدخال المادة المأخوذة من بثرات lesions الجدري على طرف إبرة كبيرة في عرق المستقبل recipient . ولم تكن هذه الطريقة خالية من المحاذير، فإذا لم يتكشف ذات المرض لدى المستقبل، فقد يبقى الخطر من انتقال إصابات أخرى، مثل الجزام leprosy أو الزهري syphilis . وقد أقنع جورج الأول ليسمح بحقن اثنين من أحفاده، ومن ثم أصبح التطعيم (التحصين) ضد الجدري variolation واسع الانتشار في كل أنحاء الدولة. واستخدت هذه الممارسة practice على نطاق ضيق حتى نهاية القرن السابق في مرتفعات أسكتلندا Scotitish High lands وويلز Wales وتم إدخالها في أمريكا بواسطة المهاجرين من العبيد السود في بداية القرن الثامن عشر.

وحتى مع المحاذير المرتبطة بالتحصين، ومع أن الجدري كان واسع الانتشار وأن الخوف من النسبة الصغيرة التي يتكشف لديها المرض بعد الحقن inoculation فإنها كانت مقبولة بوصفها خطرًا له مايبرره. ففي إنجلترا في زمن جورج الأول كان من المرجح

أن ٦٠ من كل ١٠٠ شخص يتكشف لديهم المرض، وأن نصف هؤلاء كانوا يموتون. ونظرًا لفعالية التطعيم ضد الجدري في منع موت الأطفال الصغار والنساء أثناء وضع الحمل، فقد سار الاعتقاد إلى أن ذلك كان مسؤولاً بشدة عن الزيادة الكبيرة في التعداد في الجزء المبكر من القرن الثامن عشر. وقد طبّق فرانسيز هوم Francis Home طبيب إدنبره Edinbrugh، الذي كانت طريقة التطعيم بالجدري مألوفة لديه، القاعدة نفسها في عام ١٧٥٨م للحقن ضد الحصبة measles. وحمل هوم في كتاب جيبه قطعًا من القطن منقوعة في الدموع، أو الدم، أو عصارة الأنسجة المأخوذة من قطع incision في طفح rash المريض. وكانت قطع القطن توضع فوق قطع في المستَقْبِلْ، وقد ظهرت في ٧ من ١٥ من الأفراد المحصنين بهذه الطريقة حصبة خفيفة mild بعد فترة حضانة نحو ٩ أيام.

كان إدوارد چينر Edward Jenner نحو نهاية القرن التاسع عشر أول من شَرَع في المدخل العلمى للتحصين immunization. فقد أخذ بملاحظات عملت قبل ذلك بعشرين عامًا بواسطة بنيامين چستي Benjamin Jesty فلاح دورشيستر Dorchester، التي مؤداها أن الأشخاص الذين يُعرَّضون لجدري البقر، أو يحقنون به عمدًا diliberately كانوا محميين ضد الجدري الآدمي. ولم يؤسس جينر فقط قيمة التحصين بجدري البقر، ولكنه كان قادرًا أيضًا على نقل الإصابة بالجدري من شخص لآخر.

وكانت الصعوبات التي واجهت جينر في الحصول على موافقة بالتحصين vaccination (في الكلمة اللاتينية ڤاكسيناس vaccinus – التي تشير إلى البقرة) جَمَّة وقد وضعت بطريقة أخاذة في كتاب النصر باللقاحات Victory with vaccines (الذي ألفه إتش چيه. باريش H.J. Parish عام ١٩٦٨م).

وأعطت الورقة البحثية paper لجينر عام ١٧٩٨م، النتائج والخلاصات عن دراسته، ولكنها رفضت من قبل الجمعية الملكية Royal Society وتعرض لانتقادات لاذعة ورسمت عنه رسومات كاريكاتيرية caricatures متضمنة كارتونًا cartoonist يمثل أشخاصًا مطعمين (محصنين) تحولوا إلى أبقار. وفي عام ١٨٠٢ و ١٨٠٧م أعطى منحة برلمانية (تخفيضًا فى الضرائب والرسوم). وللدهشة، فلم يصبح التحصين بالجدري مشروعًا حتى عام ١٨٤٠م. وبعد عامين من نشر بحث چينر، حصل دكتور

بنيامين ووترهاوس Dr. Benjamin Waterhouse من جامعة هارفارد Harvard على موارد للقاح، وقد أصبح استخدامه واسع الانتشار في أمريكا، كما تم تحصين قوات نابليون، وقد سمي أول طفل يحصن في روسيا باسم ڤاكسينوف .

وتم وضع أسس فهم المناعة باختراع المجهر بواسطة ليڤنهوك Leeuwenhoeck ، والتعرف إلى الأحياء الدقيقة وتقديم **النظرية الجرثومية للمرض germ theory of disease** لباستير Pasteur . وأدت ملاحظة باستير بالمصادفة من أن المزارع القديمة لعصويات كوليرا الدجاج، لاتؤدي إلى المرض المتوقع في الدجاج مما أدى لتطوير طرق لتقليل شراسة virulence الكائنات الدقيقة الممرضة pathogenic وهي فيما يسمى الإضْعاف أو الوَهَنْ attenuation . إن الحماية التي تعطى للحيوانات لدى حقْنها بمثل هذه الكائنات المضعفة، أدت إلى الاستخدام الواسع الانتشار لهذه الطريقة في أغراض التحصين.

وبنهاية القرن التاسع عشر، طَوَّر روبرت كوخ Robert Koch تقنيات الصبغ وأخيرًا، تثبيت الكائنات على الشرائح . وبيَّن عمله على الجمرة الخبيثة anthrax أن المرض يمكن أن ينتقل من حيوان لحيوان، بواسطة مزارع نقية . واستمر في عمله، ليصف عصويات السل tubercle bacilli وظاهرة فرط الحساسية المتأخرة delayed hypersensitivity أو **المناعة الوسيطة بالخلية cell - mediated immunity** كما هي معروفة هذه الأيام . وبدأ علم المناعة immunology كعلم ببيان ڤون بهرنج وكيتاساتو Von Behring and Kitasato لمعهد كوخ ببرلين في عام ١٨٩٠م لمادة مضادة للبكتيريا antibacterial ، تسمى مضاد السم antitoxin ، في دم الحيوانات المحصنة ضد كائنات التيتانوس tetanus والدفتريا diphtheria . ويمكنه نقل الحماية من التأثير الضار لبكتيرة إلى حيوانات خام native (غير محصنة unimmunized) وذلك بحقن مصل serum مأخوذ من حيوانات شفيت recovered من الإصابة . ويوجد المكون النشيط، الذي يعرف الآن **بالجسم المضاد antibody** في جزء الدم الخالي من الخلايا، أي البلازما plasma أو المصل . وأنه هو **أساس المناعة السائلية humoral immunity** (وتعني كلمة humors سوائل الجسم) .

وبين فيفر وبورديت Pfeiffer and Bordet في بداية هذا القرن نشاط عامل المصل المسمى **المكمل complement**، الذي يشارك مع الجسم المضاد في تدمير البكتيريا، والذي اتضح الآن أن له تنوعًا واسعًا من النشاطات الأحيائية المهمة . واقترح بول

إيرلش Paul Ehrlich النظرية الأولى لتكوين الجسم المضاد - نظرية الجسم المضاد - نظرية **السلسلة الجانبية the side chain theory** - وافترض ذلك وجود مُسْتَقْبِلات receptores على سطح الخلايا، يمكن أن تتحرر في الدم، وتعادل neutralize سموم toxins البكتيريا. وسريعًا ما أصبح واضحًا بأن موادًا غير ميكروبية، يمكنها أن تستحث المناعة السائلية، وأن مصطلح الجسم المضاد الأكثر عمومية قد حل محل مضاد السم antitoxin .

وأدت نوعية specificity الجسم المضاد للعامل (بمعنى: الجسم الغريب) الذي استحث تكوينه إلى استخدام الأجسام المضادة كأدوات تحليلية analytic tools. بناء عليه، فإنه يمكن فهم خصائص المواد الغريبة (الأنتيجينات) للمواد البكتيرية وغير البكتيرية، كما قد أمكن تطوير نظم لتقسيم الكائنات الدقيقة على هذا الأساس. واستخدم لاندشتاينر Landsteiner تفاعلات الجسم المضاد - الجسم الغريب ليعرِّف نظام **مجموعة الدم أ ب صفر ABO blood group system** على أساس اختلافات مولدات الضد antigenic differences في أغشية خلايا الدم الحمراء، وكان مسؤولاً أيضًا عن تأدية العمل الأساسي، على أساس كيميائي، لنوعية مولد الضد (الأنتيجين).

وتم التعرف على الجزء الذي تؤديه **الخلايا اللاقمة phagocytic cells** في استبعاد البكتيريا وتدميرها بواسطة ميتشينكوف Metchnikoff عالم الأحياء biologist الروسي الذي عمل في فرنسا. ولقد أصبح واضحًا مؤخرًا التأثير المساعد للجسم المضاد (سُميت **مُحسسات opsonins** بواسطة ألمروث رايت Almroth Wright) في تشجيع الابتلاع، ومن ثَمَّ يلزم التوفيق بين مدرستين متعارضتين في الفكر، فيما يتعلق بالآليات المناعية - إحداهما تعتقد أن العملية تتم كاملة بعوامل من الدم والأخرى تتمسك بوجهة نظر خلوية كلية.

ولم يكن ذلك قبل سنة ١٩٥٠م لبيان أن التفاعلية لأنواع معينة من مولدات الضد (الأنتيچينات) تكون وسيطة mediated بالخلايا. فقد استعرض چورچ ماكَّانيس George Mackaness المقاومة للبكتيرة داخلية التطفل الخلوي intracellular، ليستيريا مونوسايتوچينز *Listeria monocytogenes* ، وأنه يمكن أن تنتقل لحيوانات غير محصنة بواسطة خلايا وليس بالمصل. ويتم التحكم والتوسط في التفاعلات الوسيطة بالخلايا،

إما بواسطة الخلايا الليمفاوية مباشرة، أو من خلال جزيئات مُنتَجَة بهذه الخلايا وتعمل بواسطة خلايا أخرى.

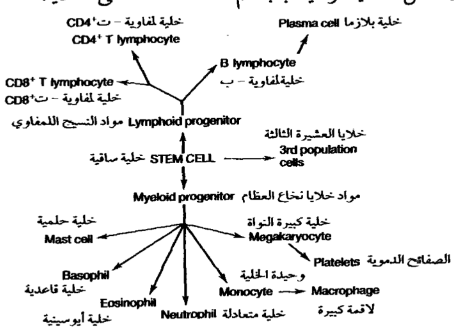
ويعمل وسيطًا لذراعَيْ المناعة المكتسبة، بمعنى السائلية والوسيطة بالخلية، نوعان متميزان من الخلايا الليمفاوية، فتستجيب الخلايا الليمفاوية ب B-lymphocytes لمولدات الضد بالتمايز differentiation إلى خلايا البلازما plasma cells المنتجة للأجسام المضادة. على حين تكون الخلايا الليمفاوية ت T - lymphocytes مسؤولة عن المناعة الوسيطة بالخلية. وتكون المناعة السائلية فعالة ضد المُمْرضات خارجية الخلايا extracelular ومنتجاتها، لأنه يمكن للجسم المضاد أن يرتبط بهذه التراكيب ويسبب تدميرها. ولاتكون الأحياء الدقيقة، مثل الفيروسات وبكتيريا معينة وبعض الطفيليات parasites، عُرْضة للجسم المضاد. وتؤدي المناعة الوسيطة بالخلية دورًا رئيسيًا في إزالة elimination هذه الممرضات داخلية الخلايا بإحداث تحلل lysis للخلايا المصابة، أو تدمير داخل خلوي للكائن الدقيق.

الجهاز المناعي The Immune System

يتكون الجهاز المناعي من عدد من الأعضاء، ومن العديد من أنواع الخلايا المختلفة. وتتكشف كل أنواع خلايا الجهاز المناعي، والأنسجة الخلوية **وخلايا الدم البيضاء** leucocytes من خلايا متشعبة التفريع ساقية pluripotent stemstem cells في نخاع العظام bone marrow. وتتكشف أيضًا هذه الخلايا الساقية المنشئة للدمhaemopoitic **إلى خلايا الدم الحمر**erythrocytes . ويكون إنتاج خلايا الدم البيضاء من خلال مسارين رئيسين للتمايز (الشكل رقم ١ , ١) فينتج **الخط النسيلي الليمفاوي** lymphoid lineage الخلايا الليمفاوية ت والخلايا الليمفاوية ب بينما يعطي المسار **النخاعي** myeloid الخلايا البيضاء وحيدة النواة mononuclears ومتعددة الشكل النووي plymorphnuclear.فضلاً عن الصفائح plateletsو الخلايا الحلمية mast cells. وتشارك الصفائح الدموية في تجلط الدم blood clotting والالتهاب inflammation على حين تشبه الخلايا الحلمية الخلايا القاعدية basophiles ولكنها توجد في الأنسجة. وتوجد عشيرة ثالثة من الخلايا الليمفاوية، تعرف أيضًا بالخلايا الصِّفْرية null cels أو التي لاهي خلايا ت، ولاهي خلايا ب والتي تتكشف من مسار غير معلوم.

الخلايا الليمفاوية Lymphoid Cells

تكون الخلايا الليمفاوية نحو ٢٠٪ من خلايا الدم البيضاء الموجودة في الدورة الدموية circulation للشخص البالغ . وتعتبر الخلايا الليمفاوية الناضجة طويلة العمر، ويمكنها أن تعيش للعديد من السنين كخلايا ذاكرة memory cells . وتعد الخلايا وحيدة النواة متباينة، فيما يتعلق بالحجم والشكل الظاهري . وتكون الخلايا الليمفاوية الصغيرة النموذجية غير محببة agranular وتشتمل على عشائر خلايا ت وخلايا ب . ويطلق على الخلايا الكبيرة الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة، لأنها تحتوي على حبيبات سيتوبلازمية . وللخلايا الموجودة بين هذه العشيرة القدرة على أن تقتل خلايا سرطانية tumour معينة، أو مصابة بالفيروسات (قتل طبيعي natural killing) وتدمر الخلايا المغطاة coated بالجلوبيولين المناعي immunoglobulin antibody - dependent cell mediated cytotoxicity (قتل الخلايا الوسيط بالجسم المضاد المعتمد على الخلايا) .

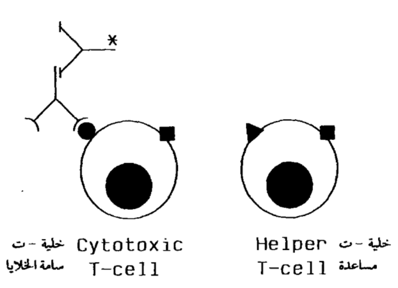


شكل رقم (١ , ١) . خلايا الجهاز المناعي . يُشتق الخطان النسيليان الرئيسان، الليمفاوي والنخاعي، من خلايا ساقية متشعبة التفريع، ومن خلايا موجودة في نخاع العظام . وللمنشىء الليمفاوي العام القدرة على إعطاء كلا من الخلايا الليمفاوية ت، ب . وتتكشف خلايا ب في نخاع العظام وعندما تكون تمايزت في النهاية تصبح خلايا بلازما منتجة للجسم المضاد . ويصبح منشىء النسيج الليمفاوي الذي ينضج في الغدة التيموسية أعضاء لتحت مجموعة واحدة من خلايا – ت . ويكون منشىء النخاع قادرًا على إنتاج الخلايا المحببة granulocytes (القاعدية : الأيوسينية والمتعادلة) أو الخلايا الحلمية، الخلايا كبيرة للمجموعة الصبغية التي تعطي الصفائح الدموية ووحيدات الخلايا التي تتمايز إلى لاقمات كبيرة عندما تدخل الأنسجة . وليس من المعروف عل وجه الدقة مايسمى خلايا العشيرة الثالثة . كما تعطي الخلايا الساقية أيضًا خلايا الدم الحمراء عن طريق الخط النسيلي لكرات الدم الحمراء erythroid lineage.

وإنه من الصعب التفريق اعتماداً على الشكل الظاهري، بين مختلف الخلايا الليمفاوية، ومن المستحيل التمييز بين تحت أقسام خلية - ت. وحيث إن هذه الخلايا تقوم بالعمليات المختلفة، فإنها تمتلك جزيئات على سطوحها فريدة بالنسبة للاحتياجات الوظيفية، ويمكن أن تستخدم هذه الجزيئات، التي يطلق عليها علامات markers، للتمييز بين مختلف الخلايا، كما أنها أيضاً تتعرف إلى الخلايا عند أطوار التمايز المختلفة. وسميت مختلف جزيئات سطح الخلية تقسيميا باسم نظام سي دي CD (تشكل التمايز cluster of differentiation) ويعبر عن بعضها بالعشائر المختلفة لخلية ت كما هو مبين في الجدول رقم (٢, ١). ويمكن التعرف إلى علامات تَشَكُّل التمايز (سي دي) باستخدام أجسام مضادة نوعية وحيدة النسيلة monoclonal. ويمكن عندئذ رؤية هذه الأجسام المضادة النوعية الموجودة على سطح الخلية، باستخدام مربوطات conjugates الجسم المضاد بالوميض fluorescent أو بالإنزيم التي تتعرف إلى الجسم المضاد الأول (الموجود على سطح الخلية) (شكل رقم ٢, ١).

جدول رقم (٢, ١). العلامات الكبرى للخلية الليمفاوية - ت.

العلامة		التوزيع	الوظيفة المقترحة
سي دي ٢	CD2	كل خلايا ت	الالتصاق بالخلية الهدف
سي دي ٣	CD3	كل خلايا ت	إشارة التوصيل كنتيجةللتعرف على الجسم الغريب
سي دي ٤	CD4	خلايا ت المحددة بقسم٢ معقد التوافق النسيجي الأعظم	الارتباط بجزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم
سي دي ٥	CD5	كل خلايا ت غير معروفة	
سي دي ٧	CD7	كل خلايا ت غير معروفة	
سي دي ٨	CD8	خلايا ت المحددة بقسم ١ في معقد التوافق النسيجي الأعظم	الارتباط بجزيئات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم



شكل رقم (٢ , ١). التعرف إلى تحت مجموعات خلية ت. إن الجسم المضاد النوعي الجزئي موجود فقط على خلية ت قاتلة للخلايا سوف يرتبط نوعيًا بنوع هذه الخلية. وحيث إن التكوين الفوقي epitope الذي يُتَعرَّف إليه بالجسم المضاد ليس موجودًا على خلية ت المساعدة، لذا، فإنه لايوجد لها جسم مضاد ليرتبط بها. ويمكن الكشف عن الجسم المضاد المرتبط بعاملة الخلايا بجسم مضاد يمكنه أن يتعرف إلى المحدد determinant الموجود على الجسم المضاد الأول. فإذا كان هذا الجسم المضاد الثاني مُعلَّمًا بمادة كيميائية، يمكنها أن تُكْتشف عندئذ، فإن الخلايا التي تملك أجسامًا غريبة نوعية يمكن أن ترى بالعد enumeration. ففي هذا المثال، قد يكون الجسم الغريب النوعي هو س د٨ (●) وس د ٤ (Δ) والجسم الغريب العام س د٣ (-) والعلامة الكيميائية موصوفة بنجمة asterisk.

الخلايا النخاعية Myeloid Cells

ويعطي المسار الثاني للتكشف العديد من أنواع الخلايا، ذات الشكل والوظيفة المختلفة.

المبتلعات الوحيدة النواة Mononuclear phagocytes

يعطي المنشيء النخاعي العام في نخاع العظام **وحيدات الخلية monocytes** التي قد تدور **circulate** في الدم، وتهاجر إلى الأعضاء والأنسجة، لتصبح **لاقمات كبيرة macrophages**. وتكون الخلية الوحيدة في دم الإنسان أكبر من الخلية الليمفاوية والتي تكون عادة ذات نواة كلوية الشكل. ولهذه الخلايا النشيطة في الابتلاع غشاء مجعد وبها العديد من الحبيبات السيتوبلازمية وتحتوي هذه الأجسام المحللة Iyso somes على

إنزيمات وجزيئات تدخل في قتل الميكروبات. وتلتصق بشدة المبتلعات وحيدة النواة بالسطوح حيث تمتلك الخلية مستقبلات مختلفة تساعدها في الارتباط بالمادة الغريبة وهضمها. ويمكن تعزيز نشاطاتها بجزيئات مُنْتَجَة بواسطة الخلايا الليمفاوية ت، تسمى ليمفوكاينات lymphokines. وللمبتلعات الكبيرة ووحيدات الخلايا القدرة على إنتاج مختلف مكونات المكمل والمونوكاينات monokines مثل: إنترلوكين - ١ - interleukin 1، والبروستوجلاندينات prostoglandins، والإنترفيرونات interferons وعامل تقرح السرطان tumour necrosis factor.

الخلايا البيضاء المتعددة الشكل النووي Polymorphonuclear leucocytes

يطلق على هذه الخلايا أحيانًا اسم **الخلايا المحببة granulocytes** وهي قصيرة العمر (٢ - ٣ أيام) مقارنة بالمبتلعات الكبيرة، التي قد تظل حية لشهور أو سنين. وهي تشمل ٦٠ - ٧٠ ٪ من خلايا الدم البيضاء، لكنها تهاجر أيضًا إلى الأنسجة استجابة للضرر أو الإصابة. وللأشكال الناضجة نواة متعددة الفصوص multilobed والعديد من الحبيبات. وتقسم على أساس صبغها النسيجي الكيميائي إلى المتعادلات neutrophils والأيوسينات (الحمضية) eosinophils والقاعديات basophils.

الخلايا البيضاء المتعادلة Neutrophils

تعد الأكثر وفرة من الخلايا المحببة. وتحتوي حبيباتها على العديد من الجزيئات قاتلة الميكروبات microbicidal. وعندما ينتج عامل الجذب الكيميائي chemotactic، نتيجة للإصابة أو الضرر، في موضع خارج وعائي extravascular فإنها تدخل إلى الأنسجة.

الخلايا البيضاء الأيوسينية Eosinophils

تعد مبتلعة أيضًا مع أنها تبدو أقل كفاءة عن المتعادلة. وتوجد بأعداد قليلة لدى الأشخاص الأصحاء العاديين (١ - ٢ ٪ من الخلايا البيضاء) لكن أعدادها ترتفع في ظروف معينة من الحساسية allergic. ويمكن تحرير محتويات الحبيبة بالإشارة signal

المناسبة ومن ثم يكون للجزيئات قاتلة الخلايا القدرة على قتل الطفيليات، التي تكون أكبر من أن تُبْتَلع .

الخلايا البيضاء القاعدية Basophils

توجد بأعداد متناهية الصغر في الـدورة الدموية (أقل من ٢ , ٠ ٪) ولها مميزات معينة تشارك بها مع خلايا نسيج الخلايا الحلمية mast cells فلكل من نوعي الخلايا مستقبلات على سطوحها للجزء المتبلور FC من جزيء الجلوبيولين المناعي إى IgE ويؤدى الارتباط المتقاطع crosslinking لهذا الجلوبيولين المناعي مع الجسم الغريب إلى تحرير مختلف الوسائط الفارماكولوجية pharmacological mediators . وتستحث هذه الجزيئات استجابة التهابية inflammatory response . ويوجد نوعان من الخلية الحلمية، واحدة توجد في النسيج الضامconnective وتوجد الأخرى مرتبطة بالأنسجة المخاطية mucosa . وكل من الخلايا الحلمية والخلايا القاعدية مشتقة من نخاع العظام، لكن علاقتهما التكشفية غير واضحة .

الصفائح الدموية Platelets

تُشتق الصفائح الدموية أيضًامن منشئات نخاع العظام myeloid progenitors . وعلاوة على دورها في التجلط clotting فإنها تدخل أيضًا في الالتهاب .

السايتوكاينات Cytokines

علاوة على الخلايا، تؤدي العديد من الجزيئات المفرزة المعروفة بالسايتوكاينات cytokines دورًا فى استحثات iduction الاستجابات المناعية وأطوارها الفعالة . وتنتج العديد من هذه السايتوكاينات بواسطة المبتلعات وحيدة النواة، التي يطلق عليها اسم **كاينات وحيدة monokines** بينما تسمى تلك التي تنتج بواسطة الخلايا الليمفاوية **كاينات ليمفاوية lymphokines** .

وعادة تكون السايتوكاينات عبارة عن بروتينات سكرية وتشترك في صفات معينة هي :

١ - تتخلق عادة السايتوكاينات بالخلية كاستجابة لمؤثر، وهي تفرز بمجرد إنتاجها. وهي لا تخزن سابقة التكوين preformed داخل الخلايا.

٢- ينتج نفس السايتوكاين بأنواع مختلفة من الخلايا.

٣- تعمل سايتوكاينات الفرد على العديد من مختلف أنواع الخلايا، بمعنى أن لها ميلاً للعديد من الخلايا pleiotropic، وأنها تؤثر في مختلف الخلايا بطرق مختلفة.

٤- تشارك العديد من الوظائف المتماثلة في مختلف السايتوكاينات، بمعنى أن أفعالها متكررة redundant.

٥- تؤثر السايتوكاينات غالبًا في تخليق السايتوكاينات الأخرى وأفعالها. فقد تزيد، أو تثبط كلا من هاتين العمليتين.

٦- يحدث فعل السايتوكاين عن طريق الارتباط بمستقبلات نوعية على سطوح الخلايا الهدف target والتي يعتقد أنها في غاية القوة.

وتنتج السايتوكاينات لتعمل كوسائط mediators في المناعة الطبيعية، مثل الإنترفيرون interferon، وعامل تقرح السرطان وإنتركولين - ١، على حين أن الأنواع الأخرى تكون مشتركة أساسًا في المناعة المكتسبة. وفى الحالة الأخيرة، فإنها تعمل على التحكم control في تنشيط الخلايا وتمايزها. ويتم التحكم في إنتاج الجهاز المناعي بواسطة السايتوكاينات، التي تنظم تكشف الخلايا الدموية haematopoiesis التي تعرف شموليًا - بعوامل استحثاث المستعمرة colony stimulating factor (CSF) وسوف يناقش دور عدد مهم من السايتوكاينات في الفصل الرابع.

خواص المناعة المكتسبة Characteristics of Acquired Immunity

أصبح من الممكن في السنوات الأخيرة، ومع الزيادة في المعرفة عن العمليات الجزيئية المؤثرة في وظائف الخلايا - تفسير الملامح الرئيسية لاستجابات المناعة المكتسبة على المستوى الخلوي والجزيئي.

التخصصية والتباين Specificity and diversity

تُوجه الاستجابات المناعية ضد أجزاء منتخبة من الأجسام الغريبة، تعرف

بمحددات مولدات الضد antigenic determinants أو التكوينات الفوقية epitopes. ومع تكشف الخلايا الليمفاوية ت و ب فإنها تُعَبِّر على أغشية خلاياها مستقبلات فريدة unique receptors والتي يمكنها أن تتفاعل مع شكل مكمل على الجسم الغريب. ولهذا، وقبل أن تتعرض للجسم الغريب، فإنه يوجد في كل فرد العديد من الخلايا الليمفاوية، لكل منها تخصصية مختلفة تكون محكومة بشكل مُستَقْبلها. وتوجد القدرة على توليد مالا يقل عن ١٠[٩] من مختلف مستقبلات خلية بَ وأكثر من ١٠[١٨] من مختلف مستقبلات خلية ت. لقد تم مؤخراً توضيح الآليات الجزيئية، التي تؤدي إلى الأنواع العديدة جداً من الخلايا وتفسيرها والتي شرحت في الفصل الرابع. هذه الخلايا الليمفاوية التي تتفاعل عن طريق مستقبلاتها مع الجسم الغريب وبالتالي تنتخب بواسطة الجسم الغريب، وتكون الخلايا التي تشن استجابة ضد مادة غريبة معينة. ويسبب كل جسم غريب تنشيطاً لمجموعة مختلفة من الخلايا. ويكون هذا المفهوم أساس نظرية **الانتخاب النسيلي clonal selection theory** ويفسر تخصصية (نوعية) استجابات المناعة المكتسبة.

الذاكرة Memory

تكون استجابة المناعة المكتسبة لجسم غريب معين أكثر فعالية عند إعادة تعرضه re-exposure عن مواجهته لأول مرة. وتتميز هذه الذاكرة المناعية باستجابة أكثر سرعة وبقوة أكبر مع مستقبلات ذات قوة جذب affinity أعلى.

التنظيم Regulation

تتناقص كل الاستجابات المناعية العادية مع الوقت، وذلك بزوال المؤثر أي الجسم الغريب. وللخلايا الفعّالة effector المنتجة نصف عمر حياة half-life قصير، ومالم يتم توليد المزيد، فإن الاستجابة سوف تختفي. وسوف تتكشف بعض الخلايا إلى خلايا ذاكرة، والتي سوف تستحث عند معاودة التعرض لمولد الضد. كما تستحث بعض المسارات التنظيمية العكسية feedback التي تقفل dampen down الاستجابة بمجرد إزالة مولد الضد.

التمييز بين الذات وغير الذات Self/ non self discrimination

للجهاز المناعي القدرة على الاستجابة وتدمير المواد الغريبة، لكنه يظل غير مستجيب لجزيئات الذات. ويطلق على عدم الاستجابة المناعية Immunological unresponsiveness التحمل tolerance. ويعتبر تحمل الذات self - tolerance عملية نشيطة، تحدث خلال عدد من الآليات التي لاتزال موضع مزيد من الأبحاث. وحالما تتكشف الخلايا الليمفاوية، فإنها تمر بعدد من خطوات الانتخاب في المكان الذي تستبعد فيه الخلايا عديمة الفائدة، أو شديدة الخطورة. إن كسر العملية المسؤولة عن تحمل الذات، يمكن أن تؤدي إلى توليد خلايا مدمرة للذات ومرض المناعة الذاتية autoimmune.

وتتضمن عمليات المناعة المكتسبة، المؤدية إلى إزالة المادة الغريبة، على جهود متضافرة لعدد من مختلف الخلايا والجزيئات، ويمكن أن تنقسم إلى ثلاثة أطوار:

طور التعرف Recognition stage

تتخلق أثناء تكشف الخلية الليمفاوية جزيئات سطح الخلية والتي تعمل كمستقبلات لمولد الضد antigen receptors. وتُعبر الخلايا الليمفاوية ب عن جزيئات الجلوبيولين المناعي على سطحها والتي يمكنها أن ترتبط بمولد الضد في شكله الطبيعي الحر. ويتعرف مستقبل خلية ت على قطع من مولد الضد الموجودة على سطح خلايا العائل والتي تكون مرتبطة مع جزيئات الذات المشفَّرة من خلال معقد التوافق النسيجي الأعظم major histocompatibility complex (MHC).

طور التنشيط Activation stage

يطلق زناد العمل لتلك الخلايا الليمفاوية التي تكون قد ارتبطت بمولد الضد عن طريق مستقبلات سطوحها. ويوجد طور للتكاثر *proliferation*، بمعنى انقسام الخلية، مؤديًا للتوسع في عدد الخلايا النوعية لمولد المضاد. وموازيًا لذلك فإن هذه الخلايا تتمايز وتنضج إلى خلايا يمكنها المساعدة في إزالة المادة المهاجمة. وتتكشف الخلايا الليمفاوية ب إلى خلايا بلازما التي تفرز الجلوبيولين المناعي من النوعية نفسها مثل الجلوبيولين المناعي السطحي الذي يعمل كمستقبل لمولد الضد. وبهذا يمكن للجسم المضاد المنتَج

أن يتفاعل مع مولد الضد الذي كان مسؤولاً عن بدء إنتاجه. وتدخل الخلايا الليمفاوية ت أيضًافي العمليات نفسها. وتنضج خلايا ت إلى خلايا يمكنها أن تقتل مباشرة الخلايا المصابة أو تنتج جزيئات نشيطة أحيانًا تعرف بالليمفوكاينات التي تنشط آليات الدفاع الأخرى. ولأن الخلايا الليمفاوية ت تستحث بقطع من مولد الضد تكون مرتبطة بالخلية، لذا فإن وظائفها الفعالة تكون موجهة ضدّ المُمْرضات داخلية الخلية intracellular pathogens وتنتج الليمفوكاينات مباشرة على الخلية التي استحثت تحريرها.

وأثناء تكشف الجهاز المناعي سوف يعطي الخلايا الليمفاوية مستقبل خاص لكل منها. وتدور هذه الخلايا حول الجسم وعندما يتعرض الفرد لمولد مضاد معين فإن بضعة خلايا، تلك التي تكون قادرة على الارتباط بالمادة الغريبة، سوف تستحث كما سبق وصفه. ويجب أن يكون هناك توسع في الخلية المستجيبة وبذا يمكن أن تتولد استجابة مناعية فعالة. فعند أول تعرض، أو التعرض الابتدائي، سوف يوجد عدد قليل جدًا من الخلايا المتفاعلة وتحتاج الاستجابة المناعية لبعض الوقت حتى تعمل حيث إن كل هذه الخلايا يلزمها أن تتمايز إلى خلايا فعالة. وأثناء هذه الاستجابة المناعية الابتدائية، تتولد خلايا الذاكرة وعند التعرض لمرات لاحقة فإن هذه الخلايا تستحث. وسوف يوجد عدد ملموس من خلايا الذاكرة المنتجة والتي تكون في حالة استعداد أعلى، ومن ثم تكون الاستجابة المناعية الثانوية secondary immune response أكثر فعالية. وقد استخدمت هذه الحقيقة في التحصين vaccination حيث يكون الهدف هو إزالة العامل المُعْدى قبل أن يُنتِج المرض.

الطور الفعَّال Effector stage

تصل الاستجابة المناعية إلى مرحلتها النهائية عندما تنتج الخلايا الليمفاوية المنشطة الجزيئات التي تزيل مولد المضاد. فتنتج خلايا البلازما الجسم المضاد وتدمر خلايا ت المنَشَّطة الخلايا الهدف أو تفرز الليمفوكاينات. ويمكن للعديد من الجزيئات الناتجة من الخلايا الليمفاوية أن تعمل على أو بالتعاون مع مكونات المناعة الطبيعية للمساعدة على إزالة مولد المضاد، وبناء عليه فإن مختلف آليات الدفاع المناعية تعمل بوصفها فريقًا لحماية العائل من العطب الناتج من العوامل المعدية أو غيرها.

مجال علم المناعة The Scope of Immunology

لقد تم على مدى الـ ٢٠ سنة الماضية تحقيق تقدمات هائلة في فهم الجهاز المناعي لقد اكتسبت معرفتنا بالعمليات المناعية كثيرًا من الأساسيات التي تقف خلف تفاعلات الجسم ضد العوامل المعدية والسرطانات ونقل الأنسجة والأعضاء transplanted tissues and organs وذلك كنتيجة للتقدمات في التقنيات المناعية . وقد استخدم علماء المناعة immunologists العديد من التقنيات المطورة بواسطة علماء الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية لدراسة الجهاز المناعي . كما استخدمت تطورات تقنية الحمض النووي في التعرف على الچينات التي تشفر coding لجزيئات مثل جزيئات مستقبل خلية ت ومعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC . إذ تم تنسيل cloned چينات الجزيئات المهمة مناعيًا كما سمحت تقنية معاودة ارتباط ح ن د recombinant DNA technology بإنتاج كميات كبيرة نسبيًا من البروتينات النقية .

ومن الممكن الآن زراعة العديد من مختلف أنواع الخلايا في المعمل in vitro وتنسيل هذه الخلايا ومن ثم يمكن الحصول على عشيرة ذات تكوين وراثي متطابق . كما تم تطوير العديد من مختلف سلالات الفئران ذاتية التزاوج inbred مما يسمح بفحص التفاعلات الخلوية وأدائها في خلايا ذات خلفية وراثية متطابقة أو بدون أي فروقات معلومة . وقد تم توضيح دور عدد من المنتجات الجينية وذلك بإنتاج الحيوانات المزروع فيهاچين transgenic ودراسة تأثير الچينات المزروعة .

وقد طور علماء المناعة العديد من التقنيات الجديدة التي تتضمن طرقًا جديدة novel لإنتاج تحضير متجانس homegeneous من الجلوبيولين المناعي ، والجسم المضاد وحيد النسيلة monoclonal وذلك من مولد مضاد غير نقي . وقد أحدث تطوير هذه المواد النقية التي يمكن إنتاجها بكميات كبيرة ثورة في نظم المعايرة المناعية immunoassays ونظم الكشف التي تستخدم الأجسام المضادة . إن قدراتها في علاج الأمراض المعدية والمرضى بالسرطان لاتزال تحت الفحص النشيط كما تم أداء عدد من المحاولات الإكلينيكية . وبالإضافة للأجسام المضادة فقد تم إنتاج بعض الجزيئات المناعية المهمة وقد تم تطويرها كعوامل علاجية . إن إدخال قياس الانسياب الخلوي flow cytometry قد أحدث ثورة

تحليلية لعشائر الخلايا، كما أدى استخدام سلسلة تفاعل إنزيم البلمرة polymerase chain reaction إلى زيادة حساسية الكشف عن الأحياء الدقيقة.

إن تبادل الأدوار والتفاعلات interplay بين خلايا الجهاز المناعي وجزيئاته تعد في غاية التعقيد، ويبدو أن لبعض الجزيئات العديد من الوظائف المختلفة اعتمادًا على موقعها أو وجود جزيئات أخرى. إن إمكانية مسك لجام هذه الكواشف القوية بُغْية المساعدة في إزالة، ليس فقط الأحياء الدقيقة المُمْرضة ولكن أيضًا، الخلايا السرطانية الذي قد تحقق بنشاط. لقد بدأنا الآن فقط في فهم تَعقيدات التعرف المناعي. إن القدرة على توقع التراكيب الضئيلة التي يمكنها أن تستحث مناعة واقية سوف تسمح بتطوير لقاحات أفضل. فقد يمكن بهذه المعرفة تطوير طرق جديدة لمعاملة أمراض المناعة الذاتية وحالات الحساسية والسرطانات وتطوير سياسات جديدة لتقلل رفض الأعضاء المزروعة transplant rejection.

وبذا فإنه يمكن أن ترى المناعة في معناها الأصلي لتشير للمقاومة resistance للإصابة بوسائل الاستجابة المناعية التخصصية، على أنها واحدة من نشاط نظام جهاز معقد في الحيوانات. ويعد النشاط الخلوي الكلي معنيًا بآليات للحفاظ على تكامل الفرد والتي قد يبلغ تأثيرها عميقًا في علم الأجنة embryology والوراثة genetics، وأحيائية الخلية cell biology، وأحيائية السرطان tumour biology والعديد من عمليات الأمراض غير المعدية.

مراجع مختارة

Parish, H. J. (1968). *Victory with vaccines: The story of immunization*. E & S Livingstone, Edinburgh.

Paul, W. E (1989) A history of immunology. In: Paul, W. E. (ed.) *Fundamental Immunology*, *2nd* ed.Raven Press, New York.

الفصل الثاني

المناعة الطبيعية (الأصلية)

Innate Immunity

■ محددات المناعة الطبيعية ● الأنواع والسلالات ● الفروق الفردية وتأثير العمر ● التأثير الهرموني في الجنس ● العوامل الغذائية ■ آليات المناعة الطبيعية ● الحواجز الميكانيكية وإفرازات السطح ● الانتشار البكتيري العادي ● آليات الدفاع السائلية ● الخلايا ● الحرارة ● الالتهاب ● مراجع مختارة.

يكون الفرد السليم محميًا من الأحياء الدقيقة الشديدة الضرر الموجودة في البيئة بواسطة عدد من الآليات الفعالة جدًا، والموجودة منذ الولادة، تلك التي لاتعتمد على سابق التعرض prior exposure لأي كائن دقيق معين. وتعد آليات الدفاع الطبيعية غير متخصصة non specific بمعنى أنها ذات فعالية ضد مدى واسع من العوامل الشديدة العدوى.

محددات المناعة الطبيعية Determinants of Innate Immunity

الأنواع والسلالات Species and Strains

توجد فروق واضحة في استعداد susceptibility الأنواع المختلفة للعوامل المعدية.

إذ أن الجرذْ rat يكون مقاومًا resistant بشدة للدفتيريا diphtheria على حين أن خنزير غينيا guinea - pig والإنسان يكونان شديدي الإصابة بها . ويكون الأرنب قابلاً للإصابة خاصة بسرطان النسيج الضام المخاطي myxamatosis وكذلك إصابة الإنسان بالزهري syphilis والجذام leprosy والحمى الشوكية بالكرويات السحائية meningococcal meningitis . ولا تعني القابلية للإصابة دائمًا نقصًا في المقاومة يسببه الكائن الحي الدقيق . فعلى سبيل المثال ، على الرغم من أن الإنسان شديد القابلية للإصابة بالبرد العادي common cold إلا أنه يتغلب overcomeعلى الإصابة خلال أيام قليلة . وعلى النقيض ، فالكلاب غير قابلة للإصابة بالڤيروس المسؤول عن البرد العادي للإنسان . وفى بعض الأمراض ، قد يكون من الصعب في بَدْء الإصابة ولكن بمجرد تأسيسها تتقدم سريعًا - مما يعنى نقصًا في المقاومة . فمثلاً ، يمكن أن تحدث الإصابة بالسعار rabies في كل من الإنسان والكلب ولكنها لاتتأسس بسهولة نظرًا لأن الڤيروس لايمكنه عادة أن يخترق الجلد السليم . ومع ذلك ، فإنه بمجرد حدوث الإصابة ، فإن كلا النوعين لايستطيعان التغلب على المرض ، وقد لوحظت تباينات كبيرة في مختلف سلالات الفئران mice وأنه من الممكن تربية breed أرانب بواسطة الانتخاب selection تكون منخفضة أو متوسطة أو عالية المناعة للسل التجريبى experimental tuberculosis .

وتؤثر عادات المجتمع وبيئته في قدرة الإنسان على مقاومة إصابات معينة بواسطة آليات المناعة المكتسبة acquired immune mechanisms المتكشفة مبكرًا في الحياة . ويختلط أمر هذا النوع من المقاومة المحددة بيئيًا بسهولة مع المناعة الطبيعية المتحكم فيها وراثيًا مما يجعل من الصعب تأكيد الاختلافات في المناعة الطبيعية في المجتمعات المختلفة . ومع ذلك ، فإنه من الواضح تمامًا أن الهنود الحمر الأمريكيين American Indians والسود Negro أكثر عرضة للإصابة بالسل عن البيض Caucasians . وإنه يبدو من المعقول أن نفترض ظهور اختلافات في تحت الأنواع interspecies وتحت السلالات interstrains بعملية الانتخاب الطبيعي natural selection .

الفروق الفردية وتأثير العمر Individual Differences and Influence of Age

لقد أمكن فهم دور الوراثة heredity جيدًا في تحديد المقاومة للإصابة بدراسات أجريت على السل في التوائم twins . فإذا تكشف السل في أحد التوأمين متماثلي اللاقحة homozygous ، فإنه يكون لدى التوأم الثانى ثلاثة إلى واحد من الفرص في تكشف المرض مقارنة بفرصة واحدة إلى ثلاثة إذا ماكان التوأمان متباينى اللاقحة heterozygous . وفى بعض الأحيان تكون الشذوذات abnormalities المحكومة وراثيًا ميزة advantage للفرد في مقاومة الإصابة، مثلما هو حادث في الشذوذ الوراثى لخلايا الدم الحمر (التمنجل sickling) . إذ لايمكن أن يحدث تطفل على خلايا الدم الحمر هذه بواسطة بلازموديام فالسيبارام *Plasmodium falciparum* ، ومن ثم تضفى درجة من المقاومة للملاريا في الأشخاص المصابين .

وغالبًاتكون الأمراض المعدية أكثر قسوة في الطفولة المبكرة والحيوانات الصغيرة ، ويبدو أن الاستعداد العالى للإصابة في الصغار يكون مرتبطًا بعدم النضج immaturity للآليات المناعية المؤثرة على قدرة الجهاز الليمفاوي للتعامل والتفاعل مع مولدات الضد الغريبة . ففي إصابات ڤيروسية معينة ، مثل شلل الأطفال polio والجديري (المائي) الكاذب chickenpox ، يكون المرض الاكلينيكي أكثر قسوة في البالغين عنه في الأطفال . وقد يكون ذلك نتيجة لاستجابة مناعية نشيطة تؤدي إلى حدوث عطب نسيجى أعظم . أما في العجائز elderly ، فعلاوة على الاضمحلال waning العام لنشاطات الجهاز المناعى ، والشذوذات الطبيعية (الفيزيائية) (مثل : تضخم البروستاتا prostatic enlargement المؤدي إلى احتباس البول stasis of urine) أو التعرض الطويل المدى لعوامل بيئية (مثل التدخين smoking) فإن هذه تكون أسبابًا عامة في زيادة الاستعداد للإصابة .

التأثير الهرمونى في الجنس Hormonal Influence: Sex

توجد مقاومة متناقصة للإصابة في أمراض مثل البول السكرى diabetes mellitus وضمور الغدة الدرقية hypothyroidism والخلل الوظيفي للغدة الكظرية adrenal dysfunctions . ولم تتضح بعد الأسباب التي وراء هذا النقص ولكن ربما يكون لها صلة بالنشاطات الإنزيمية أو الهرمونية . فمن المعروف أن هرمونات السكر قشرية الكظرية

glucocorticoids تكون عبارة عن عوامل مضادة للالتهاب antinflammatory وتقلل من قدرة الخلايا المبتلعة على هضم المادة المبتلعة . كما أن لها أيضًا تأثيرات مفيدة، بالتداخل بطريقة ما مع التأثيرات السامة للمنتجات البكتيرية مثل **السم الداخلىendotoxin.**

ولاتوجد اختلافات ملحوظة في القابلية للإصابة بين الجنسين . ومع أن النسبة العامة للإصابة ومعدل الموت من المرض المعدي، تكون أعلى فى الرجل عنها في المرأة، فكل من الالتهاب الكبدي المعديinfectious hepatitis والسعال الديكي whooping coughيكون إمراضهما morbidity وإماتتهما mortality أعلى لدى السيدات .

العوامل الغذائية Nutritional Factors

لم تعد تثار أسئلة جادة الآن عن التأثيرات الضارة، لسوء التغذية poor nutritionعلى القابلية للإصابة ببعض العوامل المعدية . فقد أوضح الدليل التجريبي على الحيوانات تكرارًا، أن الغذاء غير المناسب inadequate diet قد تكون له علاقة مع زيادة القابلية للإصابة بالعديد من الأمراض البكتيرية، كما يكون مرتبطًا بأمراض نقص النشاط الابتلاعي ونقص خلايا الدم البيضاء leucopenia (أي تكون مستويات الخلايا البيضاء leucocytes أدنى من المعتاد) . فقد أوضحت الدراسات بأسكتلندا Scotland، على سبيل المثال، أن الغنم وخاصة تلك التي ترعى على تلال المزارع، يمكن أن يكون لديها نقص defeciency في عنصر النحاس المطلوب بقلة in trace element copper، وقد نتج عن هذا نقص في النشاط المبيد للميكروبات للخلايا البيضاء، وفي زيادة القابلية للإصابة ببكتريا التحدى bacterial challenge.

وفي حالة العوامل المعدية، مثل الفيروسات التي تعتمد على الوظيفة الأيضية العادية لخلايا العائل، فإن سوء التغذية malnutrition، إذا ما تداخل مع هذه النشاطات، فإنه من المتوقع أن يعوق تكاثر العامل خطير العدوى . ويوجد دليل تجريبي يدعم وجهة النظر هذه في عدد من أنواع الحيوانات، التي عندما تسوء تغذيتها، تكون أقل قابلية للإصابة عن الحيوانات العادية بالنسبة لفيروسات متباينة تضم الجدري (ڤاكسينيا) vaccinia وڤيروسات معينة من ذات الميل للجهاز العصبي neurotropic، مثل ڤيروس شلل الأطفال poliovirus . وقد يكون الوضع نفسه صحيحًا لإصابات الملاريا malaria

لدى الإنسان، إذ يحتاج الطفيل لتكاثره إلى حمض بارا أمينو بنزويك- para aminobenzoic وقد يكون هذا ناقصًا في حالة سوء التغذية. ومن الصعب التحديد القاطع للعوامل الغذائية في مقاومة العوامل المعدية لدى الإنسان، بواسطة نتائج الدراسات الوبائية epiolemidogical data. فقد يرتبط الغذاء الفقير مع الظروف البيئية الفقيرة، كما أن الزيادة في حدوث الإصابة، يمكن أن تعزى إلى الظروف الصحية السيئة والازدحام الهائل overcrowding.

آليات المناعة الطبيعية Mechanisms of Innate Immunity

الحواجز الميكانيكية وإفرازات السطح

Mechanical Barries and Surface Secretions

يوفر الجلد والأغشية المخاطية للجسم درجة عالية من الحماية ضد المُمْرضات. ففي نفس الظروف التي يحدث فيها ضرر للجلد، مثلما هو لدى مرضى الحروق burns أو بعد الضرر من جرح traumatic injury أو الجراحة surgery، فإن الإصابات قد تصبح مشكلة خطيرة، إذ يعتبر الجلد حاجز مقاومة بطبقته القرنية horny الخارجية المكونة أساسًا من الكيراتين keratin، الذى لايهضم indigestible بأغلب الكائنات الدقيقة، ومن ثم فإنه يعمل كدروع shields للخلايا الحية للبشرة ضد الكائنات الدقيقة وسمومها toxins. وتعمل الحالة الجافة نسبيًا للجلد، وتركيز الملح العالي في العرق sweat بعد جفافه كمثبط inhibitory أو قاتل lethal للعديد من الأحياء الدقيقة.

وتحتوي الإفرازات الدهنية لعرق sebaceous secretions عرق الجلد على حموض دهنية قاتلة للبكتيريا bactericidal وقاتلة للفطريات fungicidal وهذه تشكل آلية واقية فعالة ضد العديد من المُمْرضات الخطيرة. وتشمل المواد ضد الميكروبية antimicrobial إفرازات الغدد العرقية: حمض اللبنيك lactic acid، الحموض الأمينية amino acids، حمض البوليك uric acid والنشادر ammonia(حامضية العرق، الأس الهيدروجينى ٥,٥، لهما تأثير ضد ميكروبى)، الإفرازات الدهنية العرقية: ثلاثي الجليسريدات triglycerides، الحموض الدهنية الحرة والكحولات الشمعية wax alcohols والمواد المشتقة

من عملية تكوين القرنية cornification process : الاستيرويدات steroids، الحموض الأمينية، السكريات الخماسية pentoses، الفوسفوليبيدات phospholipids وعديدات الببتيد polypeptides المعقدة. وتنقص الغدد الدهنية في مساحات معينة من الجسم مثل بطن الأقدام soles وهذا يفسر جزئيًا، لماذا تكون هذه المساحات أكثر قابلية للإصابات الفطرية. وتتباين قدرة الحماية لهذه الإفرازات عند مراحل مختلفة من الحياة، وأن بعض الإصابات الفطرية والتينيا ringworm لدى الأطفال تختفي عند البلوغ pubertyمع زيادة ملحوظة في الإفرازات الدهنية العرقية sebaceous.

ويعمل المخاط اللزج sticky mucous المغطي للقناة التنفسية بآلية المصيدة للدقائق المستنشقة. ويكنس sweeps فعل الأهداب cilia الإفرازات، بما تحتويه من مادة غريبة نحو الفمبلعوم oropharynx، ومن ثم فإنه يبتلع، أما في المعدة، فإن الإفرازات الحمضية تدمر معظم الأحياء الدقيقة الموجودة. ولاتوجد أهداب في القناة المعدمعوية gastrointestinal ولكن تقوم الطبقة المخاطية باصطياد الكائنات، كما تمنع الحركة الدودية peristalsis النمو البكتيري الزائد overgrowth. ومن المرجح أن الحركة المعوية العادية، تؤدى إلى زيادة أعداد بكتيريا الأمعاء gut فإذا ماحدث عطب للحاجز المخاطي، فإن تسرب الأحياء الدقيقة يمكن أن يحدث مع حدوث آثار شديدة الخطورة. وتحتوي الإفرازات الأنفية nasal secretions واللعاب salivaعلى عديدات التسكر المخاطية mucopolysaccharides التي تكون لها القدرة على غلق blocking عمل بعض الڤيروسات، على حين تحتوي الدموع والسوائل المخاطية للقنوات التنفسية والهضمية والبولتناسلية genitourinary على الإنزيم المحلل lysozyme والذي يكون نشيطًا بصفة خاصة ضد بعض البكتيريا الموجبة الجرام gram - positive.

ويكون فعل تسييل الدموع والطرد الشديد flushing للبول فعالاً لإيقاف غزو invasion الأحياء الدقيقة. وتتميز المساحات التي يكون فيها معدل انسياب flow من الإفرازات ـ مثل القناة البولية والقناة المرارية biliary ـ بأنها معقمة بصفة عامة (خالية من الميكروبات) sterile على النقيض من المساحات التي يكون معدل الانسياب فيها بطيئا، مثل تجويف الفمبلعوم والأمعاء الغليظة large bowel. إن التداخل interference في معدل الانسياب في القناة البولية والقناة المرارية سوف يؤدى إلى حدوث العدوى infection.

الانتشار البكتيري العادي Normal Bacterial Flora

قد ينتج من انتشار الفلورا البكتيرية العادية على الجلد مختلف المواد ضد الميكروبية antimicrobial مثل قاتلات البكتيريا bacteriocines والحموض. وفي نفس الوقت تتنافس الفلورا مع المُمْرِضات الخطيرة potential pathogens على المغذيات الأساسية nutrients.

ويوجد عدد كبير من الأحياء الدقيقة، والتى تكون وثيقة الارتباط بالإنسان، إذ تبلغ نحو $١٠^{١٢}$ بكتيريا على الجلد ونحو $١٠^{١٤}$ في المعي. ومن المحتمل أن أعظم وظيفة لهذه الكائنات غير الضارة commensal هي استبعاد الأحياء الدقيقة الأخرى. فإذا أزيلت الكائنات غير الضارة الموجودة بالمعي، وذلك بواسطة المضادات الحيوية antibiotics، فإنه يمكن عندئذ للميكروبات المُمْرِضة أن تحصل على موضع بسهولة. وقد بينت التجارب على الفئران، أنه بعد تعقيم sterilization المعي بالاستربتومايسين streptomycin أن هذه الحيوانات يمكن أن تقتل بجرعة مقدارها ١/ ١٠٠٠ من جرعة سالمونيللا تايفيميوريا *Salmonella typhimurium* المطلوبة لقتل الحيوانات غير المعاملة untreated. أما إعطاء خنازير غينيا guinea - pigs بنيسيللين penicillin فإنه يحدث لها تغير شديد في المحتوى الميكروبى للأحشاء bowel. وتقوم بكتيريا عصويات اللبن lactobacilli في المهبل vagina بتخمير الجليكوجين، وتختزل الأس الهيدروجينى إلى ٤. فإذا اضطربت هذه الفلورا بالمضادات الحيوية، فإن أنواعًا أخرى من الخمائر yeasts والطفيليات parasites تصبح قوية الانتشار.

ويمكن أن تسبب الكائنات غير الضارة في المعي، أو البكتيريا الموجودة عاديًا على الجلد مشكلات، إذا أمكنها الاختراق إلى مكان لم تكن تستوطنه عادة. ومثال على ذلك إصابة القناة البولية، الناتج من دخول إيشيريشياكولاي *Escherichia coli*، وهي من الفلورا غير الضارة بالمعي، بواسطة قسطرة المثانة urinary catheter. ويطلق على الكائنات غير الضارة، التي تُمد بالظروف التي تجعلها قادرة على إحداث الإصابة اسم المُمْرِضات الانتهازية oppurtunistic pathogens. إن الإصابة بهذه الانتهازيات oppurtunists تكون واسعة الانتشار تقريبًا والتى غالبًاما تظهر كنتيجة لعلاج طبي، أو

جراحي surgical والتي تحطم الدفاعات الطبيعية، أو تقلل من قدرة العائل على الاستجابة.

آليات الدفاع السائلية Humoral Defence Mechanisms

يوجد عدد من المواد مبيدة الميكروبات microbicidal في أنسجة وسوائل الجسم. وينتج بعض هذه الجزيئات تكوينيا constitutively، مثل الإنزيم المحلل lysozyme، كما ينتج غيرها كاستجابة للإصابة، مثل بروتينات الطور الحاد acute phase proteins والمتداخل (إنترفيرون interferon) وتظهر كل هذه الجزيئات مميزات المناعة الطبيعية - إذ لايوجد تعرف نوعي specific recognition للكائن الدقيق، كما أن الاستجابة لاتتعاظم عند معاودة التعرض rexposure لنفس مولد الضد (الأنتيچين antigen).

الإنزيم المحلل Lysozyme

إن هذا الإنزيم عبارة عن بروتين ذي وزن جزيئي منخفض، يوجد بتركيزات عالية نسبيًا في الخلايا المبتلعة، وكما هو الحال في معظم سوائل الأنسجة، فيما عدا السائل المخي الشوكي cerebrospinal fluid، كما يوجد في العرق والبول. وهو ما يعرف أيضًا بإنزيم ميوراميديز muramidase، حيث يفلق السكريات عن الببتيدوجليكان peptidoglycan الموجود بالجدار الخلوي، للعديد من البكتيريا الموجبة الجرام مسببًا تحللها lysis. ويبدو من المرجح أن الإنزيم المحلل، قد يؤدي أيضًا دورًا في تدمير بعض البكتيريا السالبة الجرام. ويبدو الببتيدوجليكان في معظم البكتيريا المُمْرضة محميًا من التعرض للإنزيم، المحلل بمكونات الجدار الأخرى، مثل عديدات السكر الدهنية lipopolysaccharides. وقد يكون مطلوبًا نشاط إنزيمات أخرى من الخلايا المبتلعة، أو من المكمل من أجل إزالة الحماية، وتعريض الببتيدوجليكان لنشاط الإنزيم المحلل.

عديدات الببتيد القاعدية Basic polypeptides

هي عبارة عن بروتينات قاعدية متباينة، المشتقة من خلايا الأنسجة والدم، والتي

يكون لها بعض الخواص ضد البكتيرية antibacterial . وتضم هذه المجموعة البروتينات القاعدية المسماة سبرمين spermine وسبرميدين spermidine والتي يمكنها أن تقتل عصويات السل tuburcle bacilli وبعض العنقوديات staphylococci . وتضم المركبات السامة الأخرى البروتينات المحتوية على أرجينين arginine وليسين lysine مثل بروتامين protamine وهستون histone . ويحتمل أن يعتمد نشاط الإبادة البكتيرية bactericidal لعديدات الببتيد القاعدية، على قدرتها على التفاعل غير النوعي مع عديدات التسكر الحمضية، على سطح الخلية البكتيرية.

بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins

يوجد عدد من المركبات عند مستويات منخفضة جدًا في المصل العادي، ولكن يرتفع تركيز بروتينات الطور الحاد بشدة أثناء الإصابة. ويمكن للمنتجات (الميكروبية مثل السم الداخلي endotoxin عديد السكر الدهني) أن تستحث اللاقمات الكبيرة، لتحرر مولد الحمى الداخلي endogenous pyrogen – والذي يعرف بدقة أكثر باسم إنترلوكين - 1 (IL - 1) interleukin - 1 ويكون هذا الجزيء مسؤولاً عن الارتفاع في درجة الحرارة المشاهدة أثناء الإصابة، ويستحث إنترلوكين – ١ والسايتوكاينات cytokines الأخرى الكبد على إنتاج كميات متزايدة من مختلف بروتينات الطور الحاد، والتي يمكن أن ترتفع تركيزاتها فوق ١٠٠٠ مرة. ويعتبر بروتين سي المتفاعل C - reactive protein واحدًا من أفضل بروتينات الطور الحاد، التي تم توصيفها، التي ترتبط بأطراف residues فوسفوريل كولين phosphoryl choline الموجودة في جدار الخلية، والتي ترتبط بأحياء دقيقة معينة. ويعد هذا المعقد فعالاً جدًا في تنشيط مسار المكمل التقليدي classical complement pathway . كما ينضم إلى هذه المجموعة أيضًا مركبات هي : الفا ٢ – مضاد التربسين α_2 - antitrypsin الفا٢ الجلوبيولين الكبير α_2 - macroglobulin ومولد الفيبرين fibrinogen وبروتين المصل النشوي serum amyloid A . وكلها تعمل لتحد من انتشار العامل المعدي أو لتستحث استجابة العائل.

المتداخل (الإنترفيرون) Interferon

إن ملاحظة أن المزارع الخلوية cell cultures المصابة بأحد الفيروسات تقاوم الإصابة بفيروس ثـان، بمعنـى : التداخـل الفيروسـي viral interference ، قد أدت إلى التعرف إلى عائلة من العوامل ضد الفيروسية antiviral agents تعرف بالمتداخـلات (الإنترفيرونات interferons) . وتم التعرف إلى عدد من هذه المركبات، التي تم تقسيمها إلى نوعين. فتعتبر إنترفيرونات نوع ١ (الفاوبيتا) type-1 interferons (a& b) جزءًا من المناعة الطبيعية، أما إنترفيرون نوع ٢ (جاما ~)فتنتجه خلايا ت كجزء من استجابة المناعة المكتسبة. وتنتج الـ ١٥ نوعًا من إنترفيرونات ألفا المعروفة بواسطة الخلايا الليمفاوية lymphocytes وأن لمعظم أنواع الخلايا القدرة على إنتاج النوع - ١ من بيتا إنترفيرون، الذي أمكن التعرف إليه. فعندما تصاب خلية بفيروس، فإنها تفرز الإنترفيرون الذي يرتبط بالتالي بمستقبل receptorعلى الخلايا المجاورة غير المصابة، لتستحث حالة ضد فيروسية antiviral state وتنتج هذه الحالة من إنتاج إنزيمات تثبط ترجمة translation ح ن ر الرسول mRNA وتحطمه، ولهذا فلا يمكن إنتاج خلفه progeny للفيروس. وفي الواقع، فإن الخلية المصابة بالفيروس تكون معزولة عن الخلايا السليمة التي تسمح بالتكاثر الفيروسي (موصوف باستفاضة في الفصل الخامس). وحيث إن الإنترفيرونات تؤثر في الآلية التكاثرية replicative machinery للخلية، فإنها يمكنها أن تثبط وظائف خلية العائل، بالإضافة إلى إنتاج الفيروس. ونتيجة لهذه الحقيقة، فقد اقترح على أن الإنترفيرونات عوامل ضد سرطانية anti - cancer agents ولكن لم تنجح حتى الآن، كما كان متوقعًا غالبًا، بسبب أعراضها الجانبية side effects العديدة.

وتعمل الإنترفيرونات، خاصة جاما إنترفيرون gamma interferon ، على خلايا الجهاز المناعي بطريقة مستحثة، أو مثبطة، معتمدة على أنواع الخلايا المتورطة وحالة تنشيطها. ويمكن أن تتأثر استجابات الجسم المضاد، كما تتأثر نشاطات الخلايا القاتلة الطبيعية واللاقمات الكبيرة (انظر أدناه والفصل الرابع).

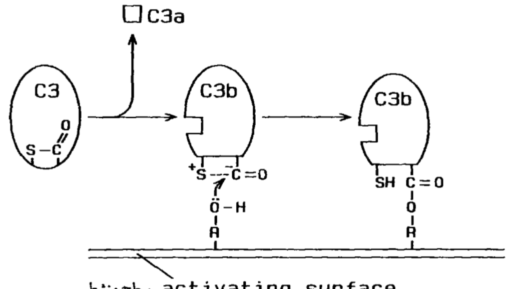
المكمل Complement

عرف وجود مكون من المصل حساس للحرارة heat - labile له القدرة على تحليل

خلايا الدم الحمراء، وتدمير البكتيريا السالبة لجرام منذ ما يزيد على ٦٠ سنة. ولم يُقَدَّر التعقيد الكيميائي لهذه الظاهرة بواسطة العاملين الأوائل، الذين عزوا النشاط إلى مكون واحد، سمي المكمل. وفى الحقيقة، فإن المكمل عبارة عن مجموعة شديدة التعقيد من بروتينات المصل، والذى يوجد بتركيز منخفض في المصل العادي. وتوجد هذه المركبات في شكل غير نشيط، لكنها يمكن أن تُنَشَّط لتكون شلالات إنزيمية enzyme cascade، بمعنى أن ناتج التفاعل الأول، يكون عبارة عن العامل المساعد catalyst للتفاعل التالي وهكذا. .

ويوجد نحو ٢٠ بروتينًا تكون نظام المكمل complement system بعض منها عبارة عن إنزيمات وبعضها عبارة عن مركبات تحكم control وبعضها عبارة عن بروتينات تركيبية structural دون نشاط إنزيمي. وتنشطر split عدد من المركبات المسؤولة إلى مكونين بواسطة ناتج الخطوة السابقة. ويطلق على النواتج الأصغر قطعة «أ» "a" fragment وعلى الأكبر قطعة «ب» "b" fragment. ويمكن اعتبار المكمل نظامًا دفاعيًا طبيعيًا، لكن يمكن للأجسام المضادة أن تكون مسؤولة أيضًا عن تنشيطه.

ويوجد مساران لتنشيط المكمل، البديل والتقليدي alternative and classical pathways وهما يؤديان إلى نفس العواقب الفسيولوجية physiological consequences وهى: التحسيس opsonisation والتنشيط الخلوي cellular activation والتحلل lysis ولكن بواسطة عمليات بدء initition processes مختلفة. ويقوم مكون C3، وهو عبارة عن جزيء وزنه الجزيئي ١٩٥ كيلو دالتون (KD)، بالتوصيل connection بين المسارين، وارتباط هذا المكون بالسطح، إنما يعتبر المفتاح الأساسي لعملية تنشيط المكمل. وتحتوي سطوح خلية العائل على جزيئات تمنع توضع deposition مكون C3 بينما تسمح تركيبات غير الذات (الغريبة) بالتوضع السريع لمكونات عديدة من C3 المنشطة. وعندما تنشطر C3a من C3 يتولد موضع الارتباط المتفاعل reactive binding site في مركب (moiety) C3b (الشكل رقم ١ , ٢).



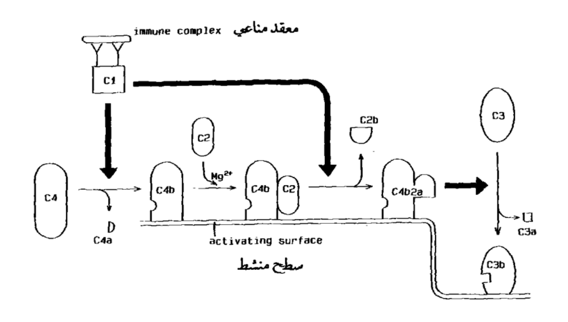
شكل رقم (١ , ٢). إتصال C3 بسطح الخلية. ويكشف انفلاق C3 cleavage إلى C3a ، C3b عن رابطة غير مستقرة من الإستر الكبريتي thioester في مركب C3b. وتكون هذه المجموعات الكيميائية المكشوفة عرضة susceptible للهجوم النووي المحبب nucleophilic بذرات الأكسجين والنيتروجين. وتؤدي النتيجة لتكوين رابطة تساهمية covalent linkage للبروتينات والكربوهيدرات الموجودة على سطح الخلية، أو إذا أعطي الماء H_2O الإلكترونات (غير موضحة بالشكل) عندئذ ينتج الطور السائل fluid phase من C3b وتنتهي terminated العملية.

وتتفاعل أغلبية C3b المتفاعلة مع الماء، وبالتالي تفقد أي نشاط أحيائي، ومع ذلك، فإن جزءاً صغيراً يرتبط بالمجموعات الهيدروكسيلية hydroxyl والأمينية amino في البروتينات والكربوهيدرات المجاورة، لتستمر عملية التنشيط. ويتولد موضع ارتباط متفاعل مماثل، عندما تتحول C4 إلى C4b.

المسار التقليدي Classical pathway

يبدأ المسار التقليدي للتنشيط المؤدي إلى انفلاق C3 بارتباط اثنين أو أكثر من التركيبات الأساسية الكرية globular domains لمكون Clq من C1 لمادة وسطا من المعقدات المناعية ligand - immune complexes المحتوية على الجلوبيولين المناعي ج IgG أو الجلوبيولين المناعي م IgM وبعض الأحياء الدقيقة المعينة ونواتجها. ويسبب هذا تغيراً

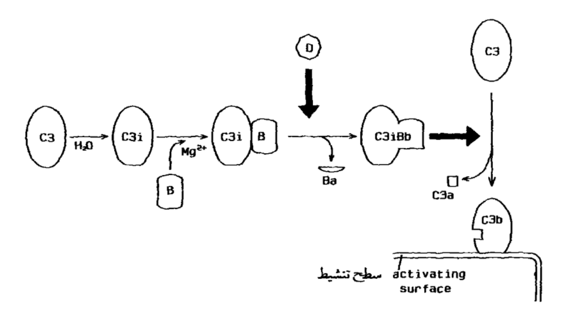
تشكيليًا conformational في معقد C1 الذي يؤدي إلى التنشيط الذاتي autoactivation لمكون C1r. عندئذ يحول إنزيم C1r مكون C1s إلى أنزيم أسترة سيرين serine esterase النشيط الذي يعمل علىC4 المحتوي على ثيوإستر thioester لينتج C4a و C4b المتفاعلة (الشكل رقم ٢ , ٢). وتتحرر C4a. ويصبح أقل من ١ ٪ من C4b متصلاً بسطح. ويصبح الباقي مثبطًا inactivated نتيجة اتحاده مع الماء. ويتحد C2 مع C4b المرتبط بالسطح، ويصبح مادة وسطا substrate لمعقد C1 النشيط، وينشطر إلى C2a و C2b. وتتحرر C2b تاركة C4b2a – الذى هو عبارة عن إنزيم C3 المحّول C3 convertase الخاص بالمسار التقليدي. عندئذ يولد هذا الإنزيم النشيط من C3 كلا من C3a المولَّدة مع السطح المنشط، وتعمل كبؤرة لمزيد من تنشيط المكمل. وينظم تنشيط المسار التقليدي بمثبط C1 (C1 inhibitor) وبعدد من المركبات التي تحد من إنتاج إنزيم C3 المحّول.



شكل رقم (٢ , ٢). المسار التقليدي لتنشيط شلالات المكمل complement cascade. ويغير ارتباط C1 بمعقد مناعي تشكله conformation ليولد أسترة سيرين النشيط. ويمكن لهذا الإنزيم أن يفلق C4a من C4. ويرتبط C4b الناتج بسطح ويرتبط مع C2 في عملية معتمدة على أيون Mg^{++}. عندئذ يكون لنفس الإنزيم القدرة على أن يفلق C2b عن C2 ليولد إنزيم C4b2a الفالق لـ C3. ويزيل هذا الإنزيم C3 المحول C3-convertase مكون C3a من C3 ليعطي C3b الذي يمكنه أن يتحد مع السطح المنشط. والتفاعلات الإنزيمية موضحة بالأسهم السميكة.

المسار البديل Alternative pathway

يشرع C3 داخليًا بمستوى منخفض من التحلل المائي hydrolysis برابطة ثيو إستر الداخلية ليولد C3i (الشكل رقم ٣ , ٢) . ويتعقد هذا المركب complexes في وجود Mg^{++} مع عامل بى (B) الذي يؤثر فيه عندئذ بواسطة عامل دي (D) لينتج C3iBb. وهذا هو إنزيم C3 المحول الذي تكون له القدرة على شطر مزيد من C3 إلى C3b التى يصبح بعض منها متحدًا مع الغشاء . ويجب التحكم فى تواصل "tickover" هذه العملية حتى لاتفلت من التحكم . وتوجد مركبات على سطوح الخلايا المناظرة autologous التي تمنع تكوين إنزيم C3 المحوّل الثابت . ويعمل عندئذ C3b المرتبط بالسطح كموضع ارتباط لمزيد من عامل B ويمكنه بدوره أن يعطى إنزيم C3 المحوّل أيC3bBb (انظر أدناه) .

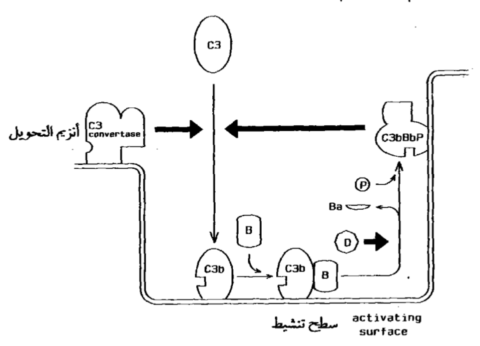


شكل رقم (٣ , ٢) . تواصلC3 . يتحلل مائيا ببطء C3 ليعطي C3i الذي يرتبط في وجود أيون Mg^{++} وعامل بي (B) . ويشطر عامل (D)عامل B ليحرر Ba ويولد C3iBb . ويمكن لهذا الإنزيم C3 المحوّل أن يفلق مباشرة C3 إلى C3b,C3a . التفاعلات الإنزيمية موضحة بأسهم سميكة .

العقدة المضخّمة Amplification loop

يؤدي الارتباط المبدئى لـ C3b المولَّدة ، إما عن المسار التقليدي أو المسار البديل إلى تكوين عقدة تضخيم ، ينتج عنها ارتباط مضيفًا كثيرًا من جزيئات C3b بنفس السطح . ويرتبط عامل B لـ C3b المرتبط بالسطح ، ليكون C3bB و هو عبارة عن مادة وسط لعامل

D، الذي هو إنزيم أسترة سيرين serine esterase و يوجد بتركيز منخفض جدًا فى صورة جاهزة النشاط (الشكل رقم ٤ , ٢). وينتج عن انفلاق عامل B تكوين إنزيم محوّل C3، الذي هو C3Bb، والذي يتفكك dissociates سريعًا، اللهم إلا إذا ثُبتً stabilized بواسطة ربطه مع بروبردين properdin (p)مكونًا المعقد C3bBbP. ويمكن لهذا الإنزيم المحّول أن يفلق مزيدًا كثيرًا من جزيئات C3 وبعض منها يصبح متحدًا بالسطح. وتعتبر عقدة التنشيط هذه نظام تغذية رجعية موجبة positive feed back system والتي تدور cycle حتى يتم استخدام كل C3 فيما عدا أن تكون منظمة بعناية.



شكل رقم (٤ , ٢). عقدة التضخيم. يرتبط C3b المنتج بالتنشيط، إما عن المسار التقليدي، أو البديل لعامل (B) في النظام المعتمد على أيون Mg^{++}. ويعمل على ذلك عامل (D) محررًا Ba ويولد إنزيم محوّل C3 (C3 convertase) وهو C3bBb. ويرتبط بروبردين (ا) بـCbBb ليثبت إنزيم المحَول. ويمكن لهذا أن يحول بالتالي مزيدًا من C3 إلى C3b ويضخم التنشيط المبدئى للمكمل. والتفاعلات الإنزيمية موضحة بأسهم سميكة.

التنظيم Regulation

يعتبر إنزيم المحول C3bBb غير ثابت في المحلول وعندما يستبدل عامل B بعامل H فإنه يكون معقدًا ويصبح عبارة عن مادة وسط لعامل I . ويكون الناتج عبارة عن i C3b

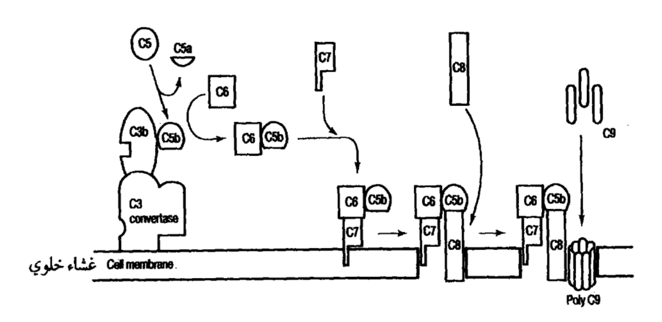
الذي ليس له نشاط إنزيمى، لكن يمكن أن يحدث له مزيدًا من التكسير بإنزيمات محللة للبروتين proteases الموجودة بسوائل الجسم. ويعتبر مصير C3b المرتبط بالسطح خطوة حرجة في استحثاث مزيد من تنشيط C3 والمكونات الطرفية.

وتنظم طبيعة السطح المرتبط به C3b المحصلة. وتحتوي أغشية الخلايا ذاتها على عدد من الجزيئات التنظيمية، التي من شأنها أن تحفز promote ارتباط عامل H وليس عامل B بـC3b. وينتج عن ذلك تثبيط عملية التنشيط، حيث إن C3bH تعتبر مادة وسطا لتنشيط العامل I ولا يستطيع iC3b المكون أن يقود مزيدًا من التنشيط. أما على التراكيب غير الذاتية فيكون C3b محميًا، حيث لاتوجد البروتينات التنظيمية، وحيث يكون لعامل B ميل أعلى لـC3b عن عامل H عند هذه المواقع.

ومن ثم؛ فإنه يمكن لسطوح العديد من الأحياء الدقيقة أن ترسخ C3bBb stabilize بحمايته من عامل H. وعلاوة على ذلك، فإن مركبًا آخر، وهو البروبردين properdin، فإنه يرسخ المعقد. إن توضّع deposition جزيئات قليلة من C3b على هذه السطوح، يكون متبوعًا بتكوين معقد C3bBbP المستقر نسبيًا. وسوف يؤدي إنزيم C3 المحّول إلى وضع المزيد من C3b. وتعمل أيضًا بعض المعقدات المناعية من جلوبيولينات مناعية معينة مثل: الجلوبيولين المناعي أ Ig A وإي IgE، كمواقع محمية لـC3b وتنشط المكمل بالمسار البديل. وسوف تكون السطوح الفقيرة في التنشيط أكثر عرضة للتوضع في وجود الأجسام المضادة، التي تولد C3b بواسطة المسار التقليدي.

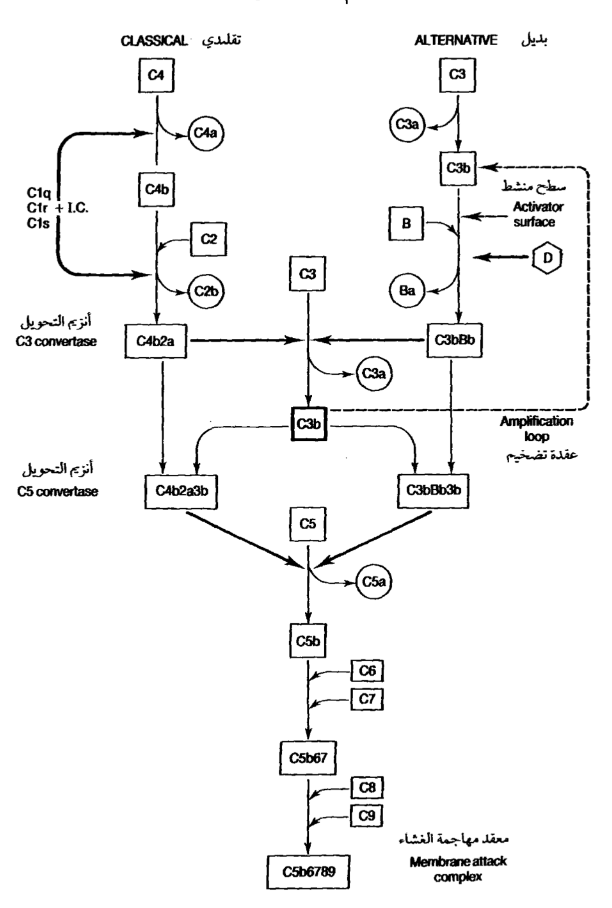
معقد مهاجمة الغشاء Membrane attack complex

إن الخطوة التالية بعد تكوين C3b هي فلق C5. وتتولد إنزيمات «محِّولة C5 من C4b2a التقليدي الناتج من المسار التقليدي ومن C3bBb من المسار البديل، وذلك بعد إضافة جزيء آخـــر من C3b (الشكل رقم ٥ , ٢). وترتبط انتخابيًا هذه المعقدات ثلاثية الجزيئات trimolecular المرتبطة بالغشاء مع C5 وتفلقه لتعطى طورًا سائلاً من C5a و C5b المرتبط بالغشاء، ثم يرتبط C6 إلىC5b ويتحرر هذا المعقد المتشارك joint complex من إنزيم محِّول C5 ويولد تكوين C5b67 معقدًا كارهًا للماء hydrophobic الذي ينغرس inserts في طبقتي الدهن المبدئي على مقربة من موقع التنشيط المبدئي. ويحدث ذلك



شكل رقم (٥ , ٢). معقد مهاجمة الغشاء. يرتبط إنزيم محوّل convertase من كل من المسارين التقليدي والبديل مع C5 ويفلقها مع تحرير C5 α (سم فرط الحساسية anaphylatoxin) وإنتاج C5b. وعندما يرتبط C6 يتحرر C5b6 من الإنزيم المحول. ويكون لاحقًا ارتباط C7 معقد C5b67 الكاره للماء والذي ينغرس في الغشاء بجوار موقع التنشيط المبدئي. ويرتبط C8 بموقع علىC5b ، والذي يصبح مرتبطا وموجها للبلمرة والانغراس في الغشاء حتى ٢٠ جزيء من C9.

عادة على نفس سطح الخلية، كما كان الإطلاق trigger المبدئي، لكن تتورط في العملية أحيانًا خلايا أخرى. ويوجد عدد من البروتينات في سوائل الجسم، من أجل أن تحد هذه العملية شديدة الخطورة، ذلك بالارتباط بالطور السائل من C5b67. ويرتبط C8 و C9 بالمعقد المغروس في الغشاء على التتابع، مؤدية لتكوين معقد تحللي عديد الجزيئات lytic polymeric complexالذي يكون محتويًا حتى ٢٠ جزيئًا أحاديًا monomeric من C9. بالمعقد المغروس في الغشاءالذي يكون محتويًا حتى ٢٠ جزيئًا أحاديًا monomeric من C9. ويمكن أن تحدث كمية صغيرة من التحلل، وذلك عندما يرتبط C8 مع C5b67 ولكنه هو C9 المتبلمر polymerized الذي يحدث أغلب العطب. ويوضح depicted المراحل الشلالية cascade الكاملة للمكمل في الشكل رقم (٦ , ٢).



CLASSICAL تقليدي
ALTERNATIVE بديل
C4
C3
C4a
C3a
C3b
C4b
C1q
C1r + I.C.
C1s
سطح منشط
Activator surface
B
C2
D
C3
C2b
Ba
أنزيم التحويل
C3 convertase
C4b2a
C3bBb
C3a
C3b
Amplification loop
عقدة تضخيم
أنزيم التحويل
C5 convertase
C4b2a3b
C3bBb3b
C5
C5a
C5b
C6
C7
C5b67
C8
C9
معقد مهاجمة الغشاء
Membrane attack complex
C5b6789

شكل رقم (٦ , ٢). نظرة كاملة لتنشيط المكمل. ويولد كلا المسارين إنزيم فلق C3 (إنزيم محوّل C3 convertase C3): C4b2a في المسار التقليدي و C3bBb في المسار البديل. وتختلف الشلالات الانزيمية المبدئية المؤدية إلى إنتاج هذه الإنزيمات فيما بين المسارين. ففي المسار التقليدي ينشط C1 المكون من C1q و C1r و C1s، بمعقدات مناعية (IC)، حيث يكون ذلك هو الإطلاق المبدئي. ويشطر C1 المنشط C4و C2 ليعطي C4b2a مع فقد قطعتي C4a , C2b. أما في المسار البديل، المنشط فينتج C3b بواسطة الارتباط البطيء لـ C3 مع عامل B، وعندما يرتبط هذا المعقد مع سطح منشط activator، مثل الكائن الدقيق، عندئذ يتكون إنزيم محّول C3 وهو C3bBb بواسطة عامل D.

وينتج عن الانزيمين المحولين لـ C3 كل من C3b و C3a من C3. ويمكن أن تتحد C3b مع الإنزيمين المحولين لـ C3 الإنزيم الأخير في المسار، وهي إنزيمات محولـه C5 أي C4b2a3b (التقليدي) و C3bBb3b (البديل). ويفلق إنزيم محول C5 مكون C5 ليعطي C5a، وC5b الذي يستمر ليوجه تجميع assembly معقد مهاجمة الغشاء. وتنتج اثناء عملية التنشيط سموم فرط الحساسية anaphylatoxins وهي C3a وC5a. والتفاعلات الإنزيمية موضحة بأسهم سميكة.

الوظائف Functions

يعطي تنشيط المكمل بأي من المسارين C3b ويولد عددًا من العوامل، التي يمكنها أن تساعد في إزالة elimination المادة الغريبة.

ويؤدي الغرس الكامل لمعقد مهاجمة الغشاء في الخلية، إلى عطب الغشاء والتحلل الذي يكون سببه المحتمل، هو الانتفاخ الأسموزى osmatic swelling وتقتل بعض المُمْرضات رقيقة الجدر مثل طفيليات تريبانوسوما trypanosomes والملاريا بالتحلل الوسِيط بالمكمل. ويمكن أن تقتل بعض البكتيريا السالبة لجرام بواسطة المكمل، وبمشاركة in conjunction الإنزيم الهادم lysozyme. ومع هذا، يعد التحلل الوسيط بالمكمل محدود الأهمية كآلية مبيدة للبكتيريا، بالمقارنة مع التدمير الالتقامي phagocyte destruction. وترتبط العيوب الموروثة inherited deficiencies للمكونات الطرفية بالإصابة بالبكتيريا الكروية المسببة للسيلان gonococci والبكتيريا الكروية المسببة للالتهاب السحائي menigococci التي يمكنها أن تعيش داخل الخلايا البيضاء المتعادلة neutrophils والتي يكون القتل الوسيط بالمكمل مهمًا لها.

وللخلايا المبتلعة مستقبلات لكل من C3b وiC3b التي تسهل التصاق adherence الدقائق المغطاة بالمكمل. لذلك، فإن المكمل يعتبر محسسًا opsonin ويؤدي هذا الاتصال في ظروف معينة إلى عملية الابتلاع phagocytosis.

ولمركبين يتحرران أثناء شلالات المكمل، وهما C3a، C5a، نشاطات أحيائية قوية. وتطلق هذه المركبات المعروفة **بسموم فرط الحساسية anaphylotoxins** الخلايا الحلمية mast cells والخلايا البيضاء القاعدية basophils لتحرر وسائط الالتهاب mediators of inflammation (انظر أدناه) كما أنها تستحث الخلايا البيضاء المتعادلة لتنتج وسيطات الأكسجين المتفاعل reactive oxygen intermediates على حين أن C5a بحد ذاته جاذب كيميائي chemotactant ويعمل مباشرة على الطبقة الداخلية للأوعية الدموية vascular endothelium ليسبب توسيعًا للأوعية vasodilation ويزيد النفاذية permeability الوعائية.

ويؤدي المكمل أيضًا دورًا في تدمير، وإزالة معقدات مولد الضد / الجسم المضاد شديدة الضرر (المعقدات المناعية). وتعد المعقدات المناعية شديدة الضرر، لأنها يمكن أن تترسب deposited في الأوعية الدموية، وتستحث استجابة التهابية (انظر أدناه) التي يمكن أن تعطب الأنسجة المجاورة. ويستطيع المكمل أن يتداخل مع هذه العملية بالقفل الفراغي sterically blocking للتفاعلات بين مولد الضد والأجسام المضادة، التي تكون متورطة في تكوين المعقد المناعي. وبالإضافة إلى ذلك، يساعد ارتباط C3b بالمعقدات المناعية على إزالتها بخلايا في الكبد والطحال، التي تكون لها مستقبلات لـ C3 المنشط.

الخلايا Cells

الخلايا اللاقمة (المبتلعات) Phagocytes

إن الأحياء الدقيقة، أو الدقائق الخاملة inert، مثل الكربون الغروي colloidal التي تدخل سوائل الأنسجة، أو مجرى الدم بسرعة شديدة تبتلع engulfed سريعًا بالخلايا المبتلعة الدوّارة circulating والموجودة بالأنسجة. وتتكون هذه الخلايا من نوعين رئيسيين، **الخلايا البيضاء متعددة أشكال النواة polymorphonuclear leucocytes أو المتعادلة neutrophils والخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocytes**. والخلايا

البيضاء المتعادلة قصيرة العمر ، و تدور في الدم وتدخل فقط الأنسجة عندما تكون مطلوبة . وتوجد الخلايا المبتلعة وحيدة النواة في الدم والأنسجة . فعندما تكون في الدم تعرف بالخلايا الوحيدة monocytes أما إذا وجدت في الأنسجة ، فإنها تتمايز differentiate إلى مبتلعات كبيرة macrophages . أما إذا وجدت في النسيج الضام connective فإنها تعرف بلاقمات الأنسجة histiocytes ، ففي الكلى تسمى الخلايا الميزانجيلية mesangial ، وفي العظم تسمى أوسيتوكلاستات osteoclasts ، وفي المخ ميكروجليا microglia ، وفي الطحال spleen والعقد الليمفاوية والغدة الزعترية thymus فتعرف باللاقمات الكبيرة المبطنة للأخدود sinus - lining macrophages . أما خلايا كبفر Kupffer في الكبد واللاقمات الكبيرة للحويصلات الهوائية alveolar في الرئات ، واللاقمات الكبيرة في التجويف البريتوني peritoneal فإنها تشتق أيضًا من خلايا وحيدات الخلية للدم السطحي .

والصفات الثلاث الرئيسية لهذه الخلايا هي : (١) أنها مبتلعة بنشاط ، (٢) أنها تحتوى على إنزيمات هاضمة لتحطم المادة المبتلعة ، و (٣) أنها رابطة مهمة بين آليات المناعة الطبيعية innate والمكتسبة acquired . وينظر إلى جزء من دورها على أنه مناعة مكتسبة ، إذ إن الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocytes يمكن أن تجهز process الأنتيجينات وتقدمها ، كما يمكنها إنتاج مركبات من شأنها أن تستحث تمايز الخلايا الليمفاوية إلى خلايا فاعلة effector .

ولاشك أن عملية الابتلاع واحدة من المكتسبات المبكرة للخلايا الحية . وعند بداية هذا القرن قدَّر ميتشينكوف Metchinkoff أولاً استمرار هذه الوظيفة الكاسحة عبر التطور ، والدور المهم لهذا النشاط في مقاومة العوامل المعدية . أما دور الخلية المبتلعة في المناعة فهو ابتلاع الدقائق (phagocytosis = الابتلاع الخلوي) أو المـــادة الذائبـــة (امتصاص خلوي pinocytosis) ، ثم تهضمها داخل خلويًا intracellularly في فجوات متخصصة specialized vacuoles . أما إذا كانت المادة لاتُهضم indigestible عندئذ تقوم الخلايا المبتلعة بتخزين العامل المعتدى بعيدًا ، وبذا فإنه لايستطيع أن يعمل كمهيج irritant موضعي ، مثل دقائق الكربون الموجودة في الجو الملوث polluted.

وأما اللاقمات الكبيرة الموجودة في جدر الشعيرات capillaries والأخاديد الوعائية

في الطحال والكبد والرئات ونخاع العظام، فتقوم بدور مهم في تطهير clearing مجرى الدم من المادة الغريبة المحببة particulate مثل البكتيريا. ويمكن توضيح هذه العملية بوضوح عن طريق حقن الكربون الغروي colloidal في مجرى الدم للفأر. وتبين عينات الدم التي تؤخذ على فترات قصيرة، فيما بعد، على أنه توجد إزالة سريعة لأغلب الدقائق في غضون من دقائق قليلة بعد الحقن، وأن الدم قد أصبح نظيفًا خلال ١٥ - ٢٠ دقيقة. وسوف يوضح تشريح dissection الحيوان كتلا موضعية من دقائق الكربون، خاصة في الكبد (خلايا كبفر Kupffer)، والطحال (اللاقمات الكبيرة المبطنة للأخدود sinus - lining macrophages)، واللاقمات الكبيرة في الرئات. وهذه العملية فعالة جدًا لدرجة أن وجود أحياء دقيقة قليلة في مجرى الدم، يعني عادة وجود تحرر مستمر للأحياء الدقيقة من بؤرة نشيطة، مثل خَرَّاج abscess أو نموات على الصمام valve vegetations الموجود في التهاب القلب الداخليendocorditis البكتيري.

ويمكن أن تعطب، أو أن تقوى قدرة اللاقمات الكبيرة على ابتلاع الأحياء الدقيقة وتدميرها، وذلك بإحباط depression أو استحثاث stimulation النظام الابتلاعى، ويجعل تدمير الخلايا المبتلعة بعوامل كيميائية الحيوانات التجريبية عرضة مؤقتًا للإصابة بسلالة، تكون عادة غير شرسة avirulent من كرويات الالتهاب الرئوي pneumococcus. ويمكن لبعض الأحياء الدقيقة مثل بكتيريا السل mycobacteria وبكتيريا الحمى المالطية (بروسيللا) brucellae أن تقاوم الهضم الداخل خلوى باللاقمات العادية، لكنها قد تهضم باللاقمات الكبيرة المنشطة، أما القدرة المعززة للاقمات الكبيرة من الحيوانات المصابة بعصويات السل والبكتيريا الأخرى الداخل خلوية، لتقاوم هذه وغيرها من العوامل المعدية، فقد نوقشت لاحقًا.

الجذب الكيميائي Chemotaxis

من أجل أن تكون الخلايا المبتلعة فعالة، فإنها يجب أن تنجذب لموقع الإصابة. فمجرد أن تكون قد مرت من خلال جدر الشعيرات الدموية، فإنها تتحرك خلال الأنسجة كاستجابة لمتدرج تركيز concentration gradient من الجزيئات التي يكون قد تم إنتاجها عند موقع العطب. وتشتمل عوامل الجذب الكيميائي هذه على نواتج من

الأنسجة المضرورة وعوامل من الدم (C5a) ومواد منتجة بالخلايا البيضاء القاعدية والخلايا الحلمية (ليكوترايينات leukotrienes والهستامين histamine) والمنتجات البكتيرية (ببتيدات فورميل – ميثيونين formy l- methionine peptide) .

ويعتبر الجذب الكيميائي chemotaxis حيويًا في إحضار الخلايا البيضاء القاعدية، ووحيدات الخلايا إلى موقع النسيج المعطوب. وتستجيب الخلايا البيضاء والمتعادلة أولاً وتتحرك أسرع من وحيدات الخلايا. وتبتلع الخلايا البيضاء المتعادلة عند موقع الإصابة المادة الغريبة، وتدمرها مستخدمة بطاريتها من المركبات السامة. ولامناص من أن بعض الخلايا البيضاء المتعادلة تموت وتحرر مكوناتها. ويؤدي هذا إلى عطب الأنسجة وإنتاج مزيد من عوامل الجذب الكيميائي. وتصل وحيدات الخلايا monocytes إلى موقع العطب وتقتل أي ميكروبات باقية بالموقع scene وتبدأ عملية الإصلاح.

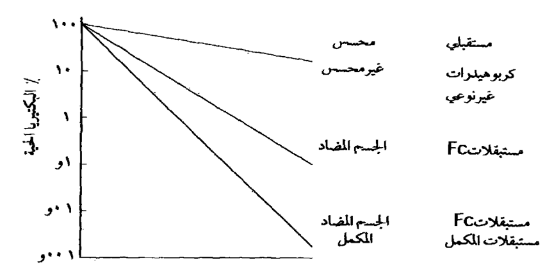
الابتلاع Phagocytosis

يتضمن الابتلاع: (١) التعرف والارتباط recognition and binding، (٢) الابتلاع ingestion و (٣) الهضم. وقد يحدث في غياب الجسم المضاد، خاصة على سطوح كتلك الخاصة بالحويصلات الهوائية للرئة، وعندما تشترك في ذلك دقائق خاملة. وتحمل أغشية الخلية صافي شحنة سالبة، والتي تحفظها متباعدة وتوقف الابتلاع الذاتي autophagocytosis. وتستلزم حقيقة أنها تتكون من طبقتين من الدهن ووجوب أن تبقى سليمة وجود آليات خاصة، لتسمح بدخول الدقائق. وتوقف الطبيعة المحبة للماء hydrophilic لمكونات جدر خلايا معينة من البكتيريا من أن تمر خلال الغشاء الكاره للماء hydrophobic . وللتغلب على هذه الصعوبات يكون للخلايا المبتلعة مستقبلات receptors على سطوحها تعمل كوسيط اتصال للدقائق، التي تكون قد غطيت بمادة الوسط الصحيحة. إذ يوجد للخلايا المبتلعة مستقبل هو جزء القطعة المتبلورة Fc portion لأنواع معينة مـن الجلوبيولينات المناعية المتماثلة immunoglobulin isotypes (انظر الفصل الرابع) ولبعض المكونات من شلالات المكمل (نوقشت أعلاه). وتُحسن بشدة هذه المكونات، أو **المحسسات opsonins** الموجودة على سطح الدقيقة particle عملية الابتلاع وفي بعض الحالات الهضم (الشكل رقم ٧ , ٢). وسواء كانت وسيطة بمستقبلات

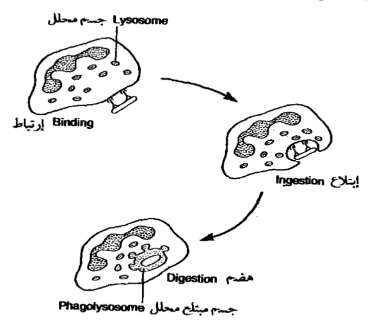
نوعية أم لا، تحاط الدقيقة الغريبة بغشاء الخلية الذى ينغمد invaginates وينتج **جسمًا داخليًا** endosome **أو جسم الابتلاع** phagosome داخل الخلية (الشكل رقم ٨ , ٢).

وتوجد الآلة المبيدة للميكروبات microbicidal machinery للخلية المبتلعة داخل عضيات تعرف **بأجسام التحلل** lysosomes. ويعتبر هذا التحجيز compartmentalization للمواد شديدة السمية ضروريًا، لحماية الخلية من تدمير نفسها ولإنتاج بيئة تستطيع فيها المكونات أن تعمل بكفاءة. ويندمج جسم الابتلاع مع جسم التحلل ليكونا **الجسم المبتلع المحلل** phagolysosome والذي تقتل فيه المادة المبلوعة وتهضم بمختلف النظم الإنزيمية.

ويكون الابتلاع مصحوبًا بتحلل الجلوكوز glycolysis السريع وزيادة في تخليق البروتينات وفوسفوليبيدات phospholipids الغشاء. ويعقب الابتلاع انفجار تنفسي respiratory burst يتكون من ارتفاع حاد steep rise في استهلاك الأكسجين. ويكون مصحوبًا بزيادة في نشاط عدد من الإنزيمات، ويؤدي إلى توليد مختلف وسائط الأكسجين المتفاعلة مثل أنيون فوق الأكسيد superoxide anion، وفوق أكسيد الهيدروجين والأكسجين المنفرد singlet وشق الهيدروكسيل. ولكل هذه المركبات نشاط مبيد للميكروبات، ويطلق عليها آليات القتل المعتمدة على الأكسجين. وينتج أنيون فوق الأكسيد، O_2^-، وهو الشق الحر بواسطة اختزال إلكترون واحد من الأكسجين الجزيئي، وهو متفاعل جدًا وشديد الإعطاب للخلايا الحيوانية، وكذلك الأحياء الدقيقة. كما أنه أيضًا يعتبر مادة وسطًا لإنزيم دسميوتيز فوق الأكسيد superoxide dismutase، الذي يولد فوق أكسيد الهيدروجين، H_2O_2، للاستخدام اللاحق في القتل الميكروبي. ويستخدم ميلوبيروكسيديز myeloperoxidase فوق أكسيد الهيدروجين وأيونات الهاليدات halides، مثل الأيوديد والكلوريد، لينتج على الأقل نظامين مبيدين للبكتيريا. وفي واحد منها، تؤدي إضافة الهالوجين halogenation (إدخال اليود أو الكلور) لجدار الخلية البكتيرية إلى موت الكائن. وفي الآلية الثانية، يعطب ميلوبيروكسيديز و H_2O_2 الجدار الخلوي وذلك بتحويل الحموض الأمينية إلى ألدهيدات aldehydes ذات النشاط ضد الميكروبي.



شكل رقم (٢,٧). نشاط التحسيس opsonizing activity للجسم المضاد والمكمل. من المحتمل ان تبتلع البكتيريا غير المحسسة ببطء بآليات غير نوعية، أو عن طريق التعرف بجزيئات الكربوهيدرات الموجودة على الخلية المبتلعة. ويمكن التعرف إلى الجسم المضاد النوعي الموجود على سطح المادة الغريبة بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة Fc الموجودة على سطح الخلية المبتلعة. وسوف يؤدي هذا إلى زيادة التصاق الدقيقة الغريبة والذي يعقبه الابتلاع والتدمير. ويزيد بشدة وجود مكونات الجسم المضاد والمكمل الموجودة، على الدقيقة إزالتها بالخلايا المبتلعة، كما يمكنها أيضاً أن تستحث قتلاً أكبر داخل خلوي.



شكل رقم (٢,٨). مراحل الابتلاع الخلوي. بمجرد أن تنجذب إلى موضع الإصابة بالجاذبات الكيميائية تقوم الخلية المبتلعة، وهي في هذه الحالة عبارة عن الخلية البيضاء المتعادلة neutrophil، بالارتباط بالدقيقة الغريبة، ثم تشرع في بلعها. وتدخل المادة المهاجمة إلى فجوة محوطة بغشاء، وهى الجسم المبتلع phagosome، التي تنفصل بالتبرعم من الغشاء البلازمي. ويندمج الجسم المبتلع مع الأجسام المحللة lysosomes ثم تتحرر الكيماويات المبيدة ميكروبيًا فى الجسم المبتلع المحلل phagolysosome المتكون حديثًا، حيث يتم فيه الهضم.

وقد وضعت حديثًا آلية ضد ميكروبية في لاقمات القوارض - وهي عبارة عن إنتاج وسيطات نيتروجين متفاعلة . إذ تستطيع اللاقمات أن تستخدم إل - أرچينين L - arginine كمصدر للنيتروجين مع الأكسجين الجزيئي و NADPH ونيكوتين أميد أدنين ثنائي الفوسفات المختزل لتوليد مختلف أكسيدات oxides النيتروجين التي تكون سامة للأحياء الدقيقة والطفيليات الأولية protozoan والخلايا السرطانية .

كما يوجد أيضًا عدد من الآليات المستقلة عن الأكسجين داخل الخلايا المبتلعة والتى تكون لها القدرة على تدمير المادة المبلوعة . ويمكن لبعض هذه الإنزيمات أن تعطب الأغشية . فمثلاً يهاجم الإنزيم المحلل (ليسوزيم) وإنزيم إيلاستيز elastase ببتيدوجليكان peptidoglycan الجدار الخلوي البكتيري، عندئذ تصبح الإنزيمات المحللة مائيًا hydrolases مسؤولة عن إتمام هضم الكائن المقتول . وترتبط البروتينات الكاتيونية cationic proteins الموجودة بالأجسام المحللة بجدر الخلية البكتيرية والڤيروسات المغلفة enveloped viruses، مثل ڤيروس القوباء البسيط herpes simplex . وللبروتين المرتبط بالحديد، لاكتوفيرين lactoferrin خواص ضد ميكروبية . إذ يكون معقدات مع الحديد مما يجعلها غير متاحة للبكتيريا، التي تحتاج إلى الحديد لنموها . وقد يكون للأجسام المبتلعة المحللة phogolysosomes (أس هيدروجيني ٥ , ٣-٤) تأثيرات مبيدة للبكتريا، التي من المحتمل أن تتكون من إنتاج حمض اللاكتيك الناتج من تحلل الجلوكوز (جليكوليسيز) glycolysis . بالإضافة إلى ذلك، فبعض إنزيمات الجسم المحلل، مثل الإنزيمات المحللة مائيًا للحمض acid hydrolases، يتوافر لها أس هيدروجيني أمثل، وتوجد اختلافات معنوية بين اللاقمات والخلايا البيضاء المتعادلة في قتل الأحياء الدقيقة، فلا تحتوي اللاقمات الكبيرة بالأنسجة على ميلوبيروكسيديز لكنها من المحتمل أن تستعمل إنزيم كتاليز catalase لتولد نظامًا فوق أكسيد الهيدروجين . وتعتبر اللاقمات العادية قاتلات قليلة الكفاءة لُمْرِضات معينة، مثل الفطريات، مقارنة بالخلايا البيضاء المتعادلة . ومع ذلك، فيمكن أنِ يتحسن بشدة نشاط الإبادة الميكروبية بعد الاتصال مع منتجات من الخلايا ت الليمفاوية- والتى تعرف بالليمفوكاينات lymphokines (انظر فيما بعد) .

وتهضم معظم الأحياء الدقيقة، بمجرد قتلها، وتسال solubilized بواسطة إنزيمات الجسم المحلل. عندئذ تتحرر النواتج للخارج exterior.

الخلايا القاتلة طبيعيا Natural killer cells

يمكن للفيروسات فقط أن تتكاثر داخل خلايا العائل، لذا فإنها ميزة أن تُستبعد الخلايا المصابة قبل أن تتحرر خلفة الفيروس. وتتعرف الخلايا القاتلة طبيعيًا (خلايا إن. كيه N.K) إلى التغيرات التي تحدث للخلية المصابة بالفيروس، وتدمرها بآلية قتل خارج خلوية extracellular. فبعد أن ترتبط بالخلية الهدف target، بآلية ليست محددة حتى الآن، تنتج الخلية القاتلة طبيعيًا NK مركبات من شأنها أن تعطب غشاء الخلية المصابة مؤدية لتدميرها.

ويمكن أن يُؤدي القتل الطبيعي بعدد مختلف من أنواع الخلايا. وقد اتضح أن هذا النشاط تقوم به خلايا، توصف بأنها خلايا ليمفاوية محببة granular كبيرة وكذلك أيضًا بخلايا تحمل علامات markers خلية – ت، وعلامات اللاقمات الكبيرة وغيرها التي ليس لها خصائص أي من خلايا الجهاز المناعي الرئيسية. ويوجد القتل الطبيعى دون سابق التعرض للعامل المعدي، ويظهر كل خصائص آلية الدفاع الطبيعية innate. كما عزي أيضًا للخلايا القاتلة طبيعيًا تورطها في دفاع العائل ضد السرطانات. كما يعتقد أنها تتعرف إلى التغيرات في الأغشية الخلوية للخلايا المتحولة transformed (سرطانية) بآلية تشبه تلك المستخدمة لقتال الإصابة الفيروسية. ويُعزَّز القتل الطبيعي بالمتداخلات (الإنترفيرونات interferons) والتي يبدو أنها تستحث إنتاج الخلايا القاتلة طبيعيًا وتزيد أيضًا المعدل الذي تقتل به الخلايا الهدف. ويمكن لعدد كبير من أنواع الخلايا التي تدمر عادة الخلايا الهدف بنمط نوعي، أن تستحث لتقتل (غير نوعي) non specifically - إذا عرّضت لمستويات عالية من الليمفوكاينات التي تتحكم عادة في تمايزها ونضجها (LAK) lymphokine activated killer cells.

ويطلق عادة على هذه الخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاينات الخلايا البيضاء الحمضية (الإيوسينوفيلات).

الخلايا البيضاء الحامضية (الأيوسينوفيلات) Eosinophils

تعد الخلايا البيضاء الحامضية (الإيوسينوفيلية) خلايا بيضاء متعددة شكل النواة polymorphonuclear leucocytes التي تتميز بنواة ذات فصين bilobed وسيتوبلازم حبيبي granular . وتوجد في دم الأفراد العاديين عند مستويات منخفضة جدًا (أقل من ١ ٪) لكن أعدادها تتزايد لدى المرضى بالإصابات الطفيلية والحساسية allergies . وتعد خلايا مبتلعة غير ذات كفاءة ، لكن حبيباتها تحتوي على مركبات سامة للطفيليات ، فلاتستطيع الطفيليات الكبيرة مثل الديدان helminths أن تُدْخل للخلايا internalized بالخلايا المبتلعة ، ومن ثم فإنها يجب أن تقتل خارج خلويًا extracellularly. وتحتوي حبيبات الخلايا الإيوسينوفيلية على متنوع من الإنزيمات والمركبات السامة ، التي تكون نشيطة ضد الديدان الطفيلية . ويجب أن يتم التحكم في إطلاق هذه المركبات ، ومن ثم يمكن تجنب عطب الأنسجة . وللخلايا البيضاء الحامضية (الإيوسينوفيلية) مستقبلات نوعية ، متضمنة على مستقبلات القطعة المتبلورة Fc والمكمل ، التي ترتبط بهدف معلّم labelled ، بمعنى طفيليات مغطاة بالأجسام المضادة ، أو المكمل . وعندئذ تتحرر محتويات الحبيبات إلى فراغ موجود بين الخلية والطفيل ، وبالتالي تُهدِّف المركبات السامة على غشاء الطفيل .

الحرارة Temperature

من المعروف جيدًا اعتماد العديد من الأحياء الدقيقة على الحرارة إذ إن عصويات السل tubercle bacilli ، المُمرضة للأنواع الثديية mammalian species ، لايمكن أن تصيب الحيوانات ذات الدم البارد . وعلى النقيض فإن بكتيريا السل mycobacteria المتطفلة على الحيوانات ذات الدم البارد ، مثل : مايكوباكتريام مارينام *Mycobacterium marinum* ، لايمكنها أن تسبب إصابات عميقة ، أو جهازية systemic لدى الإنسان . فالدواجن fowl التي تعتبر منيعة ضد الإصابة بالجمرة الخبيثة anthrax يمكن أن تصاب ، إذا خفضت lowered درجة حرارتها . أما كرويات السيلان gonococci وتريبونيمات treponemes الزهري ، فإنها تقتل بسهولة عند درجات حرارة فوق ٤٠°م ولذا فقد

استخدمَ العلاج بالحمى fever therapy في إصابات السيلان المزمن والزهري المخي cerebral syphilis وذلك قبل استخدام المضادات الحيوية. كما أن بكتيريا نيسيريي neisseriae (المسببة للسيلان) والتريبونيمات تكون أيضًا حساسة لدرجات الحرارة القريبة من التجمد. وينمو فيروس الجدري smallpox، الذي يتحمل درجة حرارة أقصاها ٣٨,٥°م، أساسًا في الجلد الأبرد، محدثًا طفحًا rash أثناء الطور الحُمّي fibrile phase ومع ذلك فينمو داخليًا، ومن المحتمل حدوث ذلك في القناة التنفسية أثناء فترة الحضانة اللاحُميّة afebrile.

وعلى هذا فتبدو أن درجة الحرارة تعد عاملاً مهمًا في تحديد المناعة الطبيعية لأي حيوان بالنسبة لبعض العوامل المعدية. ويبدو مرجحًا أن الحمى pyrexia (الزيادة في درجة الحرارة) التي تعقب العديد من مختلف أنواع الإصابة، يمكن أن تعمل كاستجابة حماية ضد الكائن الدقيق المعدى. ويتحكم في الاستجابة الحميّة في كثير من الحالات مركب ينتج كجزء من الاستجابة المناعية. ويعد مُولّد الحمى الداخلى endogenous pyrogen، وهو المعروف الآن على أنه إنترلوكين - ١ المنتج باللاقمات الكبيرة، مسؤولاً عن الزيادة في درجة الحرارة. وهو ينتج عقب الإصابة، ويعمل إما مباشرة، أو من خلال استحثاث تخليق بروستاجلاندين prostaglandin على المركز التنظيمى للحرارة من الهيبوثالاماس hypothalamus.

الالتهاب Inflammation

إن عددًا من العوامل التي سبق ذكرها تعد مسؤولة عن عملية الالتهاب. وهذا هو تفاعل الجسم تجاه الضرر، مثل الغزو لعامل معد، أو التعرض لمادة كيميائية مؤذية noxious أو إلى جرح trauma طبيعي. وعلامات الالتهاب هي الاحمرار redness، الحرارة heat، الانتفاخ swelling والألم وفقد الوظيفة. وتشتمل الأحداث الجزيئية / الخلوية التي تجري أثناء التفاعل الالتهابي على (١) اتساع الأوعية الدموية vasodilation، (٢) زيادة النفاذية للأوعية الدموية و (٣) التسرب infiltration الخلوي. وتتسبب هذه التغيرات أساسًا بوسائط mediators كيميائية (الجدول رقم ١ , ٢) تنتشر على اتساع في

شكل مُسَلْسَلْ sequestered (محجوز) أو غير نشيط خلال كل أنحاء الجسم، ثم تطلق أو تنشط محليًا عند موضع الالتهاب. وتميل بعد إطلاقها إلى أن تتثبط سريعًا، لتضمن التحكم في العملية الالتهابية.

جدول رقم (١ , ٢). وسائط الالتهاب mediators of inflammation .

الوسيط	المصدر الرئيسي	الوظيفة
هستامين histamine*	الخلايا الحلمية والخلايا القاعدية	توسيع الأوعية الدموية، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية، وتقبض العضلات الناعمة.
كينينات kinins مثل براديكينين bradykinin	البلازما	توسيع الأوعيةوزيادة نفاذيةالأوعية الدموية وتقبض العضلات الناعمة، والألم.
البروستوجلاندينات prostoglandins	الخلايا المتعادلة والحامضية ووحيدات الخلية والصفائح الدموية	توسيع الأوعية الدموية، وزيادة نفاذية الأوعيةالدموية ، والألم وزيادة نفاذية الأوعية.
الليكوترائنات Leukotriens	الخلايا المتعادلة والخلايا الحلمية والقاعدية	توسيع الأوعية الدموية وتقبض العضلات الناعمة واستحثاث الخلية والجذب الكيميائي.
مكون المكمل complement	البلازما	تسبب إطلاق الوسائط من الخلايا الحلمية وعامل الجذب الكيميائي C5a مثل C5a, C3a
بلازمين plasmin	البلازما	تكسر الليفين fibrin وتكوين الكينين
سايتوكاينات Cytokines	الخلايا الليمفاوية	عوامل الجذب الكيميائي ، وعوامل استحثاث المستعمرة وتنشيط اللاقمات الكبيرة

* في القوارض يوجد ٥ – هيدروكسي تربتامين (سيروتونين sertonin) في الخلايا الحلمية والقاعدية.

يحدث ازدياد في توارد الدم إلى المنطقة المتأثرة نتيجة لفعل الأمينات النشيطة للأوعية الدموية vasoactive amines ، مثل الهستامين histamine و ٥ - هيدروكسي تربتامين 5 - hydroxy tryptamine وغيرها من الوسائط المخزنة في الخلايا الحلمية mast cells . وتتحرر هذه المركبات (ا) كنتيجة لاحقة لإنتاج سموم فرط الحساسية anaphylatoxins (C5,a, C3a) التي تطلق مستقبلات نوعية على الخلايا الحلمية ، و (ب) عقب تفاعل مولد الضد (الأنتيجين) مع الجلوبيولين المناعي « إي IgE» على سطح الخلايا الحلمية ، أو (جـ) الضرر الطبيعي المباشر للخلايا . وتنتج وسائط أخرى ، مثل البراديكينينات bradykinins والبروستوجلاندينات موضعيًا ، أو تتحرر بواسطة الصفائح الدموية . ويسبب توسيع الأوعية الدموية زيادة في إمداد الدم للمنطقة مسببًا احمرارًا وسخونة heat .

وينتج عن هذا أيضًا زيادة في موارد المركبات ، والخلايا التي يمكن أن تتصدى للعامل المسؤول عن الإطلاق trigger المبدئي .

وتزيد المركبات نفسها ، الأمينات المنشطة للأوعية الدموية والبروستوجلاندينات والكينينات ، من نفاذية permeability الأوعية الدموية ، بما يسمح بعبور البلازما وبروتينات البلازما للبطانة الداخلية للأوعية الدموية endothelial lining . وسوف تتضمن بروتينات البلازما الجلوبيولينات المناعية وجزيئات التجلط clotting وجزيئات المكمل الشلالية cascades . وسوف يؤدى تسرب leaking السائل إلى حدوث **انتفاخ swelling** (أوديما oedema) التي ستؤدي بالتالي إلى زيادة الضغط في الأنسجة و**الألم pain** . وتستحث بعض المركبات ذاتها ، مثل البروستوجلاندينات والهستامين ، استجابات الألم مباشرة . وللإفراز exudate الالتهابى عدة وظائف مهمة . وتنتج البكتيريا غالبًا سمومًا مدمرة للأنسجة tissue - damaging toxins والتي سوف تتخفف بالإفراز . وينتج عن عوامل التجلط الموجودة ترسب deposition الليفين fibrin منشئًا بذلك عائقًا طبيعيًا ضد انتشار البكتيريا . ويُصْرَف drained - off الإفراز باستمرار بواسطة الأوعية الليمفاوية ، كما تحمل مولدات الأضداد ، مثل البكتيريا وسمومها ، إلى عقدة الصرف الليمفاوية ، حيث يمكن أن تتولد الاستجابات المناعية .

وسوف تجذب عوامل الجذب الكيميائى ، بما فيها C5a والهستامين والليكوترينات

والمركبات النوعية لأنواع معينة من الخلايا، الخلايا المبتلعة إلى الموقع. وسوف تسمح الزيادة في نفاذية الأوعية الدموية باتصال أسهل للخلايا المتعادلة ووحيدات الخلايا، وهذا يعني توسيع الأوعية الدموية أن مزيدًا من الخلايا سوف تكون عن قرب. وسوف تصل الخلايا المتعادلة أولاً وتبدأ في تدمير / إزالة العامل المهاجم. وسوف تنجح في ذلك الأغلبية، لكن بعضها سوف يموت محررًا محتوياته المحطمة للأنسجة، مما يؤدي إلى زيادة العملية الالتهابية. وسوف تصل إلى مشهد الأحداث scene الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocytes لتنهي إزالة الحطام debris المتبقية ولتستحث الإصلاح repair.

وعندما يكون الانتفاخ شديدًا، فإنه قد يؤدي إلى فقد الوظيفة في المنطقة المتأثرة. فإذا ما أزيل العامل المهاجم سريعًا، عندئذ سوف يصلح سريعًا عطب النسيج ويعود إلى حالته الأصلية. وتستمر العملية الالتهابية حتى تزول الظروف المسؤولة عن بدئها. ويحدث هذا سريعًا جدًا في أغلب الأحوال مع تفاعل التهابى يبقى ساعات أو بضعة أيام. ومع ذلك، فإذا لم يزل العامل المسبب بسهولة، أو كان يعاد إدخاله باستمرار، عندئذ يعقب ذلك التهاب مزمن chronic، مع إمكان تدمير النسيج، وفقد وظيفته تمامًا.

مراجع مختارة

Gallagher, R.B. (ed.) (1991) "A special issue : The biology of complement." *Immunology*, Today 12:291-342.

Morhenn, V.B. (1988). "Keratinocyte proliferation in wound healing and skin disease." *Immunology Today*, 9 : 104 - 107.

Muller - Eberhard, H. J. (1988). "Molecular organisation and fuction of the complement system." *Annual Review of Biochemistry*, 57: 321 - 347.

Muller - Eberhard, H. J. (ed.) (1989). "Innate immunity". *Current Opinion in Immunology*, 2:3 - 68.

Rotrosen, D., Gallin, J. (1987), "Disorders of phagocyte function". *Annual Review of Immunology*, 5 : 127 - 150

Silverstein, S., Unkeless, J. (eds.) (1991). "Innate immunity." *Current Opionion in Immunology*, 3:47-104

Trinchieri, G., (1989). "Biology of natural killer cells." *Advances in Immunolgy*



مولدات المضادات والتعرف إلى مولد الضد
Antigens and Antigen Recognition

■ مولدات المضادات ● الصفات العامة لمولدات المضادات ● محددات مولد الضد ● نوعية مولد الضد ● الجلوبيولينات المناعية ● تركيب الجسم المضاد ● الجلوبيولين المناعي ج ● الجلوبيولين المناعي ا ● الجلوبيولين المناعي م ● الجلوبيولين المناعي د ● الجلوبيولين المناعي هـ ● الارتباط بالأنتيجين ● تنوع الجسم المضاد ● جينات المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة ● الجلوبيولينات المناعية المفرزة والموجودة بالغشاء ● وظيفة الجسم المضاد ● العلامات الوراثية على الأجسام المضادة ● التعرف إلى الأنتيجين ● مستقبل خلية ب ● مستقبل خلية ت ● معقد التوافق النسيجي الأعظم ● تركيب أنتيجين التوافق النسيجي الأعظم وتوزيعه ● تنظيم الجين ● الوظيفة ● مراجع مختارة.

مولدات المضادات Antigens (الأنتيجينات)

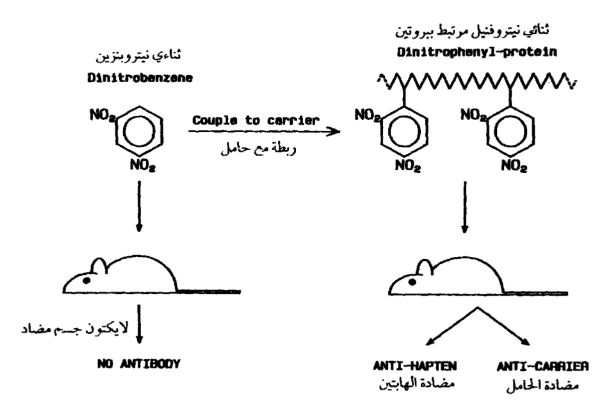
يعرف مولد المضاد تاريخيًا على أنه : أي مادة قادرة على إثارة الأنسجة اللمفية لأي حيوان، لتستجيب بتوليد تفاعل مناعي نوعي موجه ضد العامل المستحث، وليس لأية مواد لاترتبطها به علاقة. ويمكن أن تعمل التركيبات المعقدة، مثل البكتيريا والفيروسات، وكذلك الجزيئات المفردة، كمولدات الضد، ولكن لاتكون الاستجابة

لكل كامل التركيب، ولكن لمجوعات كيميائية فردية، تلك التي يكون لها شكل ثلاثي البعد. وتعتبر الاستجابة النوعية لهذه **المحددات مولدة الضد antigenic determinants أو التكوينات الفوقية epitopes** صفة مهمة للاستجابات المناعية. فقد يستجيب الكائن مع بعض مولدات الضد، لبعض فقط من محددات مولد الضد الموجودة على جزء صغير من الجزيئات، والتي تصنع المادة الغريبة. ومادام هذا التفاعل يولد جزيئات وخلايا من شأنها أن تحمي العائل، فإن الاستجابة المناعية، لابد وأن تكون فعالة. ويتخذ شكل تفاعل الحيوان عند التقائه بمولد الضد، والمسمى **الاستجابة المناعية المكتسبة acquired dimmune response** شكلين: (١) **استجابة الجسم المضاد السائلية، أو الدوارة humoral or circulating antibody response** و (٢) **الاستجابة الوسيطة بالخلايا - cell mediated response** وتأتي معظم المعلومات المتاحة عن الاستجابة المناعية من دراسات، عن تفاعل الجسم المضاد الدوار مع مولد المضاد. وسوف يتفاعل فقط أي جسم مضاد موجه ضد تكوين فوقي لجزيء معين فقط مع هذا المحدد، أو أية تركيبات أخرى شديدة الشبه. وحتى إن أي تغيرات كيميائية طفيفة في التكوين الفوقي، لابد وأن تقلل بدرجة ملحوظة قدرة الجسم المضاد الأصلي على التفاعل مع المادة المتغيرة.

ويرتبط الجسم المضاد مباشرة بالتراكيب الموجودة على سطح مولد المضاد الذي يكون له شكل ثلاثي البعد مكملاً لموضع الارتباط مع الجسم المضاد. وتتوجه أيضًا التفاعلات الوسيطةَ بالخلايا ضد مواضع في مولدات المضادات. وتمتلك أهم الخلايا الفعّالة في هذا النوع من الاستجابة، خلايا-ت الليمفاوية، مستقبلاً (يعرف بمستقبل خلية - ت) والذي سوف يرتبط بشكل مكمل يتولد عن مولد المضاد. وتستحث خلايا ت بقطع من مادة غريبة لها بواسطة الجزيئات الموجودة على خلايا العائل. ويتعرف مستقبل خلية - ت على كل من قطعة مولد المضاد وتركيب - الذات المرتبط به. لهذا، تتعرف الخلايا الليمفاوية على القطع الصغيرة من المادة الغريبة المرتبطة بجزيئات سطح خلية العائل.

ويشير مصطلح مولد المضاد (الأنتيجين)، إما إلى المواد التي تعمل كمحفزات stimulants للاستجابة المناعية، أو إلى المواد المتفاعلة مع جسم مضاد سابق التكوين، لكنه يستخدم فضفاضًا بواسطة علماء المناعة. وقد جرى عمليًا استخدام تقسيم وظيفي

لمولد المضاد إلى: (١) المواد التي تكون لها القدرة على توليد استجابة مناعية بذاتها، وهذه تسمى **مولدات مناعية** **immunogens** و (٢) والجزيئات التي يمكنها أن تتفاعل مع الأجسام المضادة ولكنها غير قادرة على استحثاث إنتاجها مباشرة. وعادة تكون الأخيرة مواد كميائية ذات وزن جزيئي منخفض. ويطلق عليها مصطلح **هابتينات** **haptens**، والتي يمكنها أن تتفاعل مع الأجسام المضادة سابقة التكوين، ولكنها يمكن أن تصبح مولدة مناعية فقط عندما تتصل بجزيئات كبيرة، يطلق عليها **حاملات** **carriers** (الشكل رقم ١ , ٣). ويكون الهابتين تكوينافوقيًا على جزيء الحامل، والذي يتعرف إليه ب



شكل رقم (١ , ٣). الهابتين والحامل. ثنائي نيتروبنزين يعتبر بذاته هابتين، بمعنى أنه سوف لايستحث إنتاج جسم مضاد. وعند ربط هذه المجموعة الكيميائية إلى جزيء أكبر، الحامل، فإن الأجسام المضادة سوف تنتج والتي تتفاعل مع الهابتين. وعلاوة على ذلك فإن الأجسام المضادة سوف تنتج لمحددات الحامل، حيث إن البروتين الأكبر يعد مولدًا مناعيًا بذاته.

بواسطة الجهاز المناعي، ويستحث تكوين جسم مضاد. وبكلمات أخرى، فإن قدرة المجموعات الكيميائية على أن تتفاعل مع الجسم المضاد، ليست كافية على استحثاث استجابة مناعية. وكما سنرى فيما بعد، عند مناقشة المواضع على الجزيئات التي يُتَعرَّف

إليها بالجسم المضاد، فإن كل مولدات المضادات، يمكن اعتبارها على أنها مكونة من هابتينات، بمعنى أن الأجزاء التي تتفاعل فعلا مع الجلوبيولين المناعي، أو مع التراكيب الكبيرة للحامل.

الصفات العامة لمولدات المضادات

General Properties of Antigens

إن المادة التي يمكنها أن تعمل كمولد للضد في واحد من أنواع الحيوان، قد لاتفعل ذلك في آخر، لأنها ممثلة في أنسجة، أو سوائل النوع الثانى. وهذا يبين ضرورة أن يكون مولد المضاد مادة غريبة، حتى يظهر استجابة مناعية. فمثلاً، زلال البيض مولد مضاد ممتاز في الأرانب، إلا أنه يفشل في استحثاث استجابة الجسم المضاد عند الدواجن. وكلما كانت المادة أكثر غرابة، بتباعدها التطوري، فإنه من المرجح أن تكون هذه المادة لنوع معين مولدًا للضد قويًا.

ومن المعروف جيدًا أن حاجة أي مادة، لكي تكون مولدة للضد بذاتها، ودون الحاجة أن تتصل بجزيء حامل، هو أنه يجب أن يكون لها وزن جزيئي أكثر من ٥٠٠٠. وأنه، مع ذلك، فيمكن أن تستحث استجابة مناعية لمواد ذات وزن جزيئي أقل، فمثلا يمكن أن يستحث جلوكاجون glucagon (وزن جزيئي ٣٨٠٠) إنتاج الجسم المضاد لكن فقط عند توافر ظروف خاصة مثل استخدام معزز adjuvant (الفصل الرابع) والذي يعطى مؤثرًا إضافيا للجهاز المناعي. وتعتبر البروتينات الكبيرة جدًا، مثل صبغة هيموسيانين التنفيسية في القشريات، مولدات ضد قوية جدًا، وقد استخدمت باتساع في المناعة التجريبية. وتتباين عديدات التسكر في قدرتهاكمولدات للضد، فمثلايعتبر دكستران dextran ذو الوزن الجزيئي ٦٠٠٠٠٠ مولدالضد جيدًا، على حين أن الدكستران الذي وزنه الجزيئي ١٠٠٠٠٠ ليس كذلك. هذاعلى الرغم من أن هاتين المادتين مصنوعتان من وحدات بنائية متطابقة، ولاتختلف من حيث اعتبار محدد مولد الضد.

ويظهر أن بعض المواد الكيميائية منخفضة الوزن الجزيئي، تعارض لزوم أن يكون مولد الضد لابد وأن يكون كبيراً. ومن بين هذه يوجد كلوريد البيكريل picrylchloride،

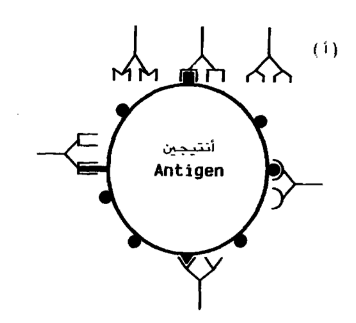
والفورمالدهيد formaldehyde والأدوية مثل الأسبرين والبنسيلين والسلفوناميدات. وتعد هذه المواد قوية في توليد الضد، خاصة إذا طبقت على الجلد. ويبدو أن سبب ذلك يرجع إلى أن هذه المواد تكون معقدات بواسطة روابط تساهمية مع بروتينات الأنسجة. ويكون معقد هذه المواد، الذي يعمل كهابتين، مع بروتين النسيج، الذي يعمل كحامل، مولدًا للضد كاملاً. ولهذه الظاهرة مدلولات مهمة في تكشف أنواع معينة من فرط الحساسية (الفصل التاسع).

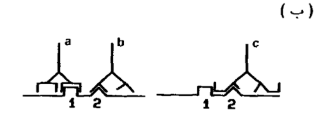
محددات مولد الضد Antigenic Determinants

لايتعرف الجهاز المناعي إلى العامل المعدي أو الجزئي الغريب ككل، ولكن يتفاعل بمساحات مميزة تركيبيا - هي المحددات مولدة الضد، أو التراكيب الفوقية. ومن ثم فإن التعرض لأي كائن دقيق، لابد وأن يولد استجابة مناعية ضد العديد من مختلف التراكيب الفوقية (الشكل رقم ٢ , ٣ أ). وسوف يحتوي المصل المضاد على مختلف الأجسام المضادة المتفاعلة مع كل محدد. وسوف يؤكد هذا على أن أي فرد سوف يكون محميا من الكائن الدقيق بإنتاج استجابة على الأقل، لما يمكن من المحددات. فإذا تفاعل العائل مع الكائن ككل، عندئذ ستكون عاقبته الوخيمة أن يفشل ضد هذا الموقع الواحد، بمعنى أنه سوف يكون غير قادر على إزالة الكائن المُمْرِض. وقد تتفاعل أجسام مضادة معينة مع تكوين فوقي مكون من مجموعات كيميَائية، والتي يمكن أن تكون جزءا من مكونين فوقيين أخرين يُتَعَرَّف إليهما بأجسام مضادة مختلفة (الشكل رقم ٢ , ٣ ب).

وتتضمن الاستجابة لمولد المضاد تفاعل مكونات الجهاز المناعي، الأجسام المضادة والخلايا الليمفاوية، مع التكوينات الفوقية لمولد المضاد. وللخلايا الليمفاوية مستقبلات على سطحها والتي تعمل كوحدات تَعَرُّفْ - ويعمل الجلوبيولين المناعي المرتبط بسطح الخلايا الليمفاوية ب كمستقبلات وعلى خلايا ت الليمفاوية تكون وحدة التعرف هي مستقبل خلية - ت. ويتحكم في التفاعل بين الجسم المضاد (أو المستقبل - المرتبط بالخلية) ومولد المضاد تكاملية سحابة الإلكترون المحيطة بالمحددات. ويحدد التشكيل الكلي للإلكترونات الخارجية، وليست الطبيعة الكيميائية للمجموعات المكونة، شكل

التكوين الفوقي و**التكوين الفوقي الشبيه paratope** المكمل (جزء من الجسم المضاد، أو مستقبل خلية ت والذي يتفاعل مع التكوين الفوقي). ولايوجد سبب يوضح لماذا لايتطابق الشكل المتولد من السحابات الإلكترونية المحيطة بمجموعة من الحموض





شكل رقم (٢ , ٣). تركيب مولدات المضادات. (أ) مادة غريبة، مولد الضد، سوف يحتوى على تراكيب مبرقشة، تتكون من مكوناتها الكيميائية، التي يمكن أن تستحث استجابة مناعية. وسوف تتكون أجسام مضادة، بشكل مكمّل، يمكنها أن ترتبط نوعيًا مع هذه التراكيب الفوقية على مولد الضد. ويمكن أن تكون بعض التراكيب الفوقية فريدة، لكن بعضها سوف تكون ممثلة كنسخ متعددة. وسوف تستحث تراكيب فوقية معينة - إنتاج مختلف الأجسام المضادة، تلك الثلاث المبينة عند القمة، والتي ترتبط بقوى مختلفة معتمدة على سهولة التطابق. (ب) ثنان من التراكيب الفوقية (١ , ٢) على مولد للضد تستحث تكوين ثلاثة أجسام مضادة (أ، ب، جـ). ويرتبط الجسم المضاد أ نوعيا مع التركيب الفوقي ١ والجسم المضاد ب مع التركيب الفوقي ٢. ويتعرف الجسم المضاد جـ إلى التركيب الفوقي المكون من تكوينات التركيب الفوقي ١ , ٢. وحيث إن الجسم المضاد جـ يتفاعل مع تلك التراكيب المتراكبة، فإنه سوف يتنافس مع الأجسام المضادة أ، ب على الارتباط.

الأمينية، لتلك التي تحيط بجزء من الدهن، أو عديد التسكر. وكلما كان التطابق جيدا بين التكوين الفوقي والتكوين الفوقي الشبيه، كانت الروابط غير التساهمية أقوى وبالتالي ذات ميل أعلى للتفاعل.

ويجب أن تكون المحددات لمولد الضد ذات تضاريس سطحية topographical بمعنى، تتكون من تراكيب على سطح الجزيئات، أو الخلايا وأنه يمكن تشييدها بطريقتين. وقد تكون مُحتواة ضمن قطعة مفردة من تتابع ابتدائي، أو مجمعة من مجموعات كيميائية متباعدة في التتابع الابتدائي ولكنها التقت معا على سطح الجزيء المطوي في تشكيله الطبيعي. وتعرف الأولى بأنها **التكوينات الفوقية التابعية sequintial** وأن تلك التي تتكون من مجموعات متباعدة، تسمى **تكوينات فوقية تشكيلية conformational**.

وقد درس جل وبيناسيراف Gell and Benacerraf الاستجابة المناعية لمولدات الضد البروتينية. وكانت الأجسام المضادة الناتجة نوعية لشكل مولد المضاد المستخدم في التحصين (الطبيعي native عكسه vs الخارج عن الطبيعة denatured). وتتفاعل الأجسام المضادة المتكونة ضد مولد المضاد الطبيعي مع المولد الطبيعي فقط بينما ترتبط فقط الأجسام المضادة الناتجة عن التحصين بمولد المضاد الخارج عن الطبيعة... ومع ذلك، يمكن أن تظهر الاستجابات الوسيطة بالخلايا متطابقة النوعيات مع كليهما. ومن ثَمَّ فإن تراكيب مولد المضاد التي تُرى بالجسم المضاد تعتمد على التشكيل الرابعي tertiary configuration للمولِّد المناعي immunogen (تشكيلي conformational)، على حين أن التكوينات الفوقية التي تُرى بخلايا - ت تُعرف بالتركيب الابتدائي (تتابعية sequential).

نوعية مولد الضد Antigenic Specificity

تعتمد غربة foreigness أية مادة بالنسبة للحيوان على وجود مجموعات كيميائية، لاتوجد عادة في جسم الحيوان. فعلى سبيل المثال، يمكن أن يقدم حمض الزرنيخ arsenic acid كيميائيا إلى جزيء بروتين، كهابتين hapten، فيعمل كمحدد أنتيجيني نوعي للجزيء. وقد مكّن هذا النوع المُعرف من المحدد كارل لاندشتانير Karl Landsteiner مبكرا من هذا القرن، أن يدرس النوعية الأنتيچينية في تفصيل دقيق. وقد

تمكّن بتحوير كيميائي قليل للمحدد الأنتيجيني من بيان كيف، أن التوافق كان حرجا ودقيقا بين الجسم المضاد والمحدد الأنتيجيني (الشكل رقم ٣,٣). لذا، فإن أي تغير ولو طفيف مثل الإحلال في حلقة البنزين لمجموعة سلفونات SO_3H بمجموعة كربوكسيل COOH أو مجموعة زرنيخات AsO_3H_2 كانت كافية للتأثير بشدة في قدرة المحدد على التفاعل مع الجسم المضاد للهابتين الأصلي.

	ortho أروثو	meta ميتا	para بارا
	NH_2 / R	NH_2 / R	NH_2 / R
R-sulphonate سلفونات	+++	++++	+
R-arsenate زرنيخات	-	++	-
R-carboxylate كربوكسيلات	-	+	-

شكل رقم (٣,٣). تأثير التغيرات في المجموعات الكيميائية على التعرف إلى الجسم المضاد.

يؤثر التباين في موضع وطبيعة البدائل الكيميائية للهابتين على قوة الارتباط للمصل المضاد antiserum المرفوع ضد ميتا أمينو سلفونات m - aminosulphonate. تتفاعل الأجسام المضادة أكثر قوة مع مولد المضاد المحصن (موضح بالمستطيل)، بمعنى: مجموعة السلفونات في الموضع ميتا، لكنها سوف تعطى تفاعلا متقاطعا cross - reaction مع السلفونات في وضع أورثو ortho. ولاتزال تحدث تفاعلات أضعف مع البدائل من مجموعات الزرنيخات arsenate والكاربوكسيلات carboxylate. وعلى هذا، يعتبر الشكل الكلى للتكوينات الفوقية مهما كأهمية المجموعات الكيميائية المفردة.

قوة الارتباط : + أكثر، = ارتباط أقوى، - لايوجد ارتباط .

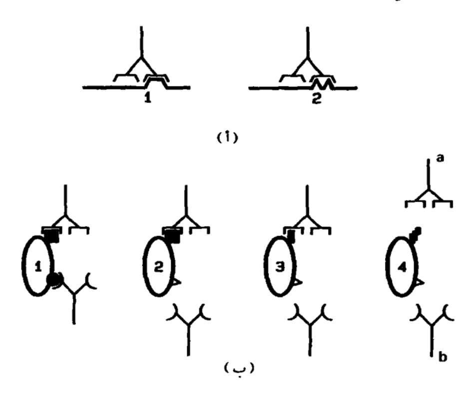
وتوجد أمثلة أخرى عديدة عززت دراسات لاندشتانير التقليدية، متضمنة التجارب على السكريات المربوطة بالبروتينات . وقد وجد أن للأمصال المضادة، المنتجة بالحيوانات المحصّنة، القدرة على التمييز بين الجلوكوز والجالاكتوز اللذين يختلفان فقط في الهيدروجين (H) والهيدروكسيل (OH) وهما يتبادلان داخليًا على ذرة كربون واحدة .

وتعتمد قدرة الجسم المضاد (أو مستقبلات خلايا - ت) لتكوين تفاعل عالى الارتباط مع مولد المضاد على القوى الداخلية للجزيء والتي تعمل بقوة فقط، عندما يأتي الجزيئان معًا بطريقة دقيقة جدًا . وكلما كان التطابق أفضل كان الارتباط أقوى . وقد يمكن لجزيء الجسم المضاد الموجه ضد محدد أنتيجيني ذي شكل معين أن يتفاعل مع آخر مشابه، ولكن مُحَدِّدَه ليس متطابقا تماما، كما هو مبين في الشكل رقم (٤ , ٣ أ) . ويحدث مثل هذا التفاعل المتصالب، لكن قوة الرابطة بين الجزيئين سوف تتضاءل في حالة التطابق الأقل للمحدد .

وينشأ مصدر عام للتشوش، فيما يتعلق بنوعية الأجسام المضادة، عندما يوجد جسم مضاد ضد مولد معين، وتكون له القدرة على الارتباط مع مولد مضاد، يبدو ظاهريا لاعلاقة له به . فمثلاً ، يبدو من المحتمل أن يتفاعل جسم مضاد، يرتبط بمحدد من الجلوكوز في مولد مضاد X جلوكوز مع مجموعة جلوكوز في مولد مضاد Y - جلوكوز ،مع التأكيد على أن المحددين يتساويان في إتاحتهما . ولايمكن اعتبار أن الجسم المضاد الموجه ضد محدد الجلوكوز غير نوعي، لكنه ببساطه متفاعل مع محدد كيميائي، التكوين الفوقي، في جزيء مولد الضد الآخر (ارجع إلى الشكل رقم ٤ , ٣ ب) .

من خبرة المعمل في التفاعل - المتصالب (المتقاطع)، فإنه يوجد غالبا بين أمصال مضادة لمولدات الضد البكتيرية المعينة، ومولدات الضد الموجودة على خلايا الدم الحمراء . وتعرف مثل مولدات الضد المتشاركة بهذ الطريقة، إنها **مولدات الضد المتباينة heterophile antigens** . وسوف تتفاعل الأجسام المضادة لمثل مولدات الضد تلك تصالبيا مع الخلايا، أو السوائل لأنواع مختلفة من الحيوان ومع الأحياء الدقيقة المختلفة . ومن

غير المعروف المحددات الكيميائية المسؤولة عن تصالبية التفاعل، ولكنه يفترض أنها تكون مشابهة، أو أنها مجموعات متطابقة، ومن المحتمل أن تكون عديدات تسكر مخاطية، أو دهونًا في طبيعتها، والتى تكون موجودة في جزيئات، هي عبارة عن



شكل رقم (٤ , ٣). النوعية والتفاعلات المتصالبة (أ) يكون لنفس الجسم المضاد القدرة على الارتباط مع نوعين متميزين من التكوينات الفوقية (١و٢). وقد أُنتج الجسم المضاد كاستجابة لمولد مضاد الذي احتوى على التكوين الفوقي١ لكن الجسم المضاد سوف يرتبط أيضًا مع التكوين الفوقي ٢ (وبالتالي مع مولد المضاد الذي يوجد عليه). وسوف تعتمد قوة الارتباط على أى مدى يتطابق التكوين الفوقي الشبيه وعلى مجموع قوى الجذب ودرجات التنافر. ويكون أحسن تطابق وجذب أغلب لـ ١، لذا يعطى التفاعل الأقوى بمعنى: علاقة أعلى. (ب) مولد المضاد الأصلى ١، استحث تكوين مصل مضاد محتويا على أجسام مضادة أ، ب وسوف يتفاعل تصالبيا هذا المصل المضاد مع مولد المضاد ٢ لأنه يشارك في تكوين فوقي(■) مع مولد مضاد ١. وللمولد المضاد ٣ تكوين فوقي مشابه ولا يتطابق مع نفس التكوين الفوقي لمولد المضاد ١، لذا فإنه يوجد أيضا تفاعل متصالب بين المصل المضاد ومولد المضاد ٣. لايوجد أي تشابه تركيبى بين مولد المضاد ٤ ومولد المضاد ١ لذا فإن مولد المضاد ٤ لايتفاعل مع المصل المضاد. سوف يتفاعل المصل المضاد أكثر قوة مع ١،٢، ٣ وليس مع ٤.

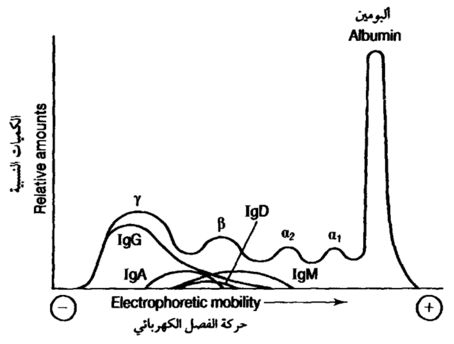
جزء من تركيب الخلايا. وأشهر نوع معروف لمولدات الضد المتباينة، هو مولد ضد فورسمان Forssman antigen الذي يوجد على الخلايا الحمراء، للعديد من الأنواع وأيضا كما هو موجود أيضًا في البكتيريا: مثل نيموكوكساى Pneumococci والسالمونيللا Samonella. ويوجد أنتيچين متباين آخر في إيشيريشيا كولاي *Escherichia coli* وخلايا الدم الحمراء للإنسان من الأفراد ذوى مجموعة الدم ب. ومن المحتمل أن تكون تصالبية التفاعل مسؤولة عن توليد الأجسام المضادة الموجودة، لدى أفراد مجموعة دم مختلفة. وتعرف هذه الأجسام المضادة بـ **الملزنات الدموية المتشابهة (المتناظرة) isohaemagglutinins** لأن لها القدرة على الارتباط بخلايا الدم الحمراء وتجمعها سويا، بمعنى أنها تسبب تلزنا agglutination (الفصل السادس).

الجلوبيولينات المناعية Immunoglobulins

نحو نهاية القرن التاسع عشر، وجد ڤون بهرنج وكيتاساتو Von Behring and Kitasato أن مصل دم حيوان محصن جيدًا يحتوي على مواد معادلة نوعية و مضادات سموم • وكان هذا أول بيان عن نشاط ما يعرف الآن **بالأجسام المضادة antibodies** أو **الجلوبيولينات المناعية** immunoglobulins. والأجسام المضادة عبارة عن بروتينات سكرية glycoproteins من شأنها أن ترتبط بمولد الضد (الأنتيجين) الذي استحث تكوينها. وهي تنتج عندما تقدم جزيئات مولدة للمناعة للجهاز الليمفي للعائل، والتي توجد في سوائل مصل الجسم، وتلك التي ترتبط بسطح أنواع خلايا معينة. وتتبادل مصطلحات الجسم المضاد والجلوبيولين المناعي المعني.

إن السائل الذي يُجْمع من الدم بعد أن يُسمح له بالتجلط، يعرف باسم **مصل serum**. وهو ما يحتوي على عدد من الجزيئات، وليس على خلايا أو عوامل تجلط. وإذا حُضر المصل من حيوان عُرض لمولد مضاد، فإنه يسمى مصلا مضادا antiserum حيث إنه سيحتوي على الأجسام المضادة، التي تتفاعل مع مولد المضاد المستحث لها. وعند فصل مكونات المصل بالفصل الكهربي نتيجة لاختلافات في شحنتها، فإنه يمكن بعدئذ أن يرى تباين الجلوبيولينات المناعية، بمعنى أنها تظهر كحزم عريضة (الشكل رقم ٥, ٣) وتفصل هذه التقنية مكونات المصل إلى أجزاء مختلفة، حيث توجد معظم

جزيئات الجسم المضاد خلال جزء جلوبيولين جاما gamma globulin. الذي يطلق عليه أحيانا جلوبيولينات جاما .



شكل رقم (٥ , ٣). فصل بروتينات المصل بالفصل الكهربي، توضع بروتينات المصل على دعامة صلبة وتفصل تبعًا لشحناتها في مجال كهربي. وهذه تقسم على أساس حركتها إلى (ألفا - ١ α_1 و ألفا - ٢ α_2) وجاما (γ) وبيتا (β). ويبين الجلوبيولين المناعي جى IgG أعظم تباين في الشحنة. وللجلوبيولين المناعي إى IgE حركة نسبة مشابهة للجلوبيولين المناعي دى IgD لذا فإنه لا يميز بسبب مستواه المنخفض في المصل العادي.

توجد خمسة **أقسام** classes محددة، أو **أنواع متناظرة** Isotypes من الجلوبيولينات المناعية والمسماة IgG (آي . چي . چي)، IgA (آى چى إيه)، IgM (آى چي إم)، IgD (آي چي دي)وIgE (آي چي . إي). وهي مختلفة بعضها عن بعض بعضاً في الحجم والشحنة ومحتوى الكربوهيدرات، وبالطبع تكوين الحموض الأمينية (الجدول رقم ١ , ٣). ويوجد بين أقسام معينة تحت أقسام subclasses، والتي تظهر اختلافات طفيفة في التركيب والوظيفة عن أفراد القسم الأخرى. ويمكن فصل هذه الأقسام، وتحت الأقسام بعضها عن بعض مصليا serologically، بمعنى استخدام الجسم المضاد، فإذا حقنت في النوع المضبوط، فإنها سوف تستحث تكوين أجسام مضادة، والتي يمكن استخدامها للتمييز بين الأنواع المتناظرة isotypes .

جدول رقم (١ , ٣). الخواص الطبيعية الكيميائية للجلوبيولينات المناعية للإنسان. ويحدد النوع المصلي بنوع السلسلة الثقيلة الموجودة. وتتحكم السلسلة الثقيلة أيضا في الصفات المختلفة المشاهدة، ويؤدي التباين داخل القسم لظهور تحت أقسام .

الصفـة	النـوع المناظـر للجلوبيولين المناعـي				
	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM*
متوسط تركيز المصل (مجم/ ١٠٠مل)+	٣٠٠	٥	٠,٠٠٥	١٤٠٠	١٥٠
الوزن الجزيئي (كيلو دالتون)	١٦٠	١٨٤	١٨٨	١٦٠	٩٧٠
الكربوهيدرات (٪)	٧-١١	٩-١٤	١٢	٢-٣	١٢
نصف عمر الحياة(أيام)	٦	٣	٢	٢١	٥
السلسلة الثقيلة	الفا (α)	دلتا (δ)	واي (ε)	جاما (γ)	ميو(μ)

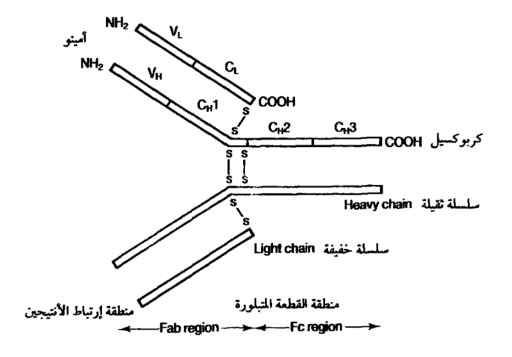
* النتائج عن IgM كخماسي الجزيئات pentamer .

+ ديسيليتر (dl) = ١٠٠ مل .

ويوجد أيضا IgA في الإفرازات في شكل ثنائي الجزيئات dimer مرتبطا مع بروتين يعرف بالمكون الإفرازي secretory component .

تركيب الجسم المضاد Antibody Structure

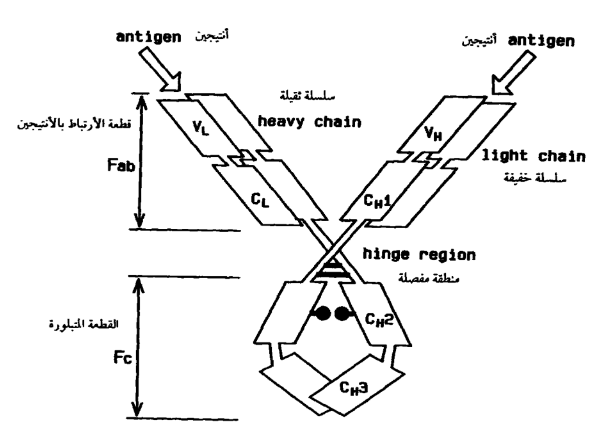
لكل جزيئات الجسم المضاد نفس التركيب الأساسي رباعى السلسلة، المكون من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين (الشكل رقم ٦ , ٣). والسلسلتان الخفيفتان light chains (الوزن الجزيئي ٢٥٠٠٠) هما أحد نوعين، يطلق عليهما كابا Kappa (K) ولامدا Lambda (λ) ويوجد منهما نوع واحد في الجسم المضاد. وتتباين السلاسل الثقيلة heavy chains في الوزن الجزيئي من ٥٠ إلى ٧٥ كيلو دالتون daltons و هذه السلاسل هي التي تحدد الأنواع المتناظرة. وتُمسَكْ السلاسل معًا بقناطر من ثنائي الكبريتيد disulphide والتفاعلات غير التساهمية .



شكل رقم (٦ , ٣). التركيب الأساسي لجزيء الجلوبيولين المناعي. التركيب الأساسي عام لكل أقسام الجلوبيولين المناعي ويتكون من سلسلتين خفيفتين متطابقتين من عديد الببتيد وسلسلتين متطابقتين ثقيلتين مرتبطة سويًا بروابط ثنائي الكبريتيد (S - S). ومبين تَوَجُّه نهايات الطرف الكربوكسيلي (COOH) والأميني (NH_2) للسلاسل. وتنقسم السلاسل الثقيلة والخفيفة إلى مناطق متباينة (V) وثابتة (C) أو تكوينات رئيسية من ١١٠ حموض أمينية. وتعرف هذه بـ C_L , V_L للسلسلة الخفيفة، CH_2 , CH_1 , V_H ... إلخ بالنسبة للسلسلة الثقيلة.

وعندما درست السلاسل الخفيفة المفردة، وجد أنها كانت تتكون من مساحتين متميزتين، أو **تكوينين سائدين** **domians** من نحو ١١٠ حموض أمينية تقريبًا (الشكل رقم ٧ , ٣). وقد وجد أن طرفا واحدا من السلسلة يكون متطابقا في كل أفراد النوع المتناظر نفسه، ويسمى التكوين السائد الثابت constant domains من السلسلة الخفيفة، ث خ = C_L. ويبدى الطرف الآخر تباينا شديدا في التتابع، ويعرف باسم التكوين السائد المتباين variable domain, V_L (مـ خ). وتنشطر أيضا السلاسل الثقيلة إلى تكوينات سائدة من الحجم نفسه، ويختلف العدد بين الأنواع الخمسة من السلسلة الثقيلة. وسوف يتباين واحد من هذه التكوينات السائدة تباينا شديدا في التتابعات الثقيلة المتباينة (V_H) على حين تتشابه الأخرى الثقيلة الثابتة (C_H) لنفس النوع المناظر. ويقرر التركيب الرابعي

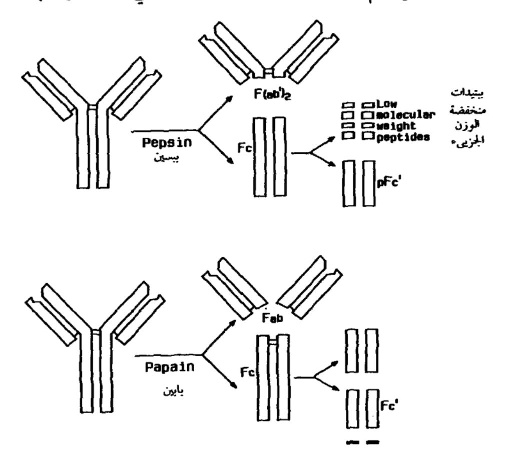
المتولد عن ارتباط التراكيب الرئيسية V_L و V_H شكل موقع ارتباط الأنتيچين antigen binding site أو التكوين الفوقي الشبيه Paratope . وحيث إن كلا من السلسلتين الخفيفتين والثقيلتين متطابقتان، فإن كل وحدة جسم مضاد، لابد وأن تحتوي على تكوينين



شكل رقم (٧, ٣). التكوينات السائدة للجلوبيولين المناعي immunoglobulin domains تنطوي سلاسل الجلوبيولين المناعي الأساسية في تكوينات سائدة كروية. وتتثبت كل التكوينات السائدة بروابط بين السلاسل من ثنائي الكبريتيد. كما توجد أيضا روابط بين السلاسل من ثنائى الكبريتيد بين السلاسل الخفيفة والثقيلة، وبين السلسلتين الثقيلتين (الأخيرة مبينة بالقضبان السوداء). ويتباين عدد روابط ثنائى الكبريتيد باختلاف الأقسام وتحت الأقسام. فمثلا، يحتوي IgG_3 على ١٤ رابطة ثنائي الكبريتيد على الأقل تربط السلاسل الثقيلة، ومن ثم فإن له منطقة مفصلة طويلة للغاية. وتمسك تفاعلات أخرى غير تساهمية التكوينات السائدة المتكافئة في السلاسل الخفيفة والثقيلة معا. ويعتقد أن الوضع الوثيق للتكوينات السائدة C_H3 والتباعد بين التكوينات السائدة C_H2 ذو أهمية في السماح، لأن تتفاعل السلاسل مع بعضها بعضًا. وتعتبر الكربوهيدرات -(●) الموجودة في التكوين السائد C_H2 ضرورية للتوظيف المضبوط للجسم المضاد. ويبدو أنه يعمل بحفظ التكوينات السائدة متباعدة ومن ثم يسمح للأخرى أن تتفاعل بدقة. ويشير السهم إلى حيث يرتبط الأنتيچين.

فوقيين شبيهين متطابقين، يقعان عند نهاية الطرف الأميني للجزيء، والتي تتعرف إلى الأنتيجين. وسوف تكون النهاية الكربوكسيلية من الجسم المضاد هي نفسها لكل أفراد القسم، أو تحت القسم، وهي تدخل في النشاطات الأحيائية للجزيء.

وتحتوي المساحة من السلاسل الثقيلة بين التكوينين السائدين C_H1 , C_H2 على عدد متباين من روابط ثنائي الكبريتيد بين السلسلتين، والتي تعرف **بمنطقة المفصلة hinge region**. وتفلق عدد من الإنزيمات الجلوبيولين المناعي عند نقط محددة، لتولد قطعًا ببتيدية مختلفة (الشكل رقم ٨, ٣). وقد استخدمت هذه في دراسة تركيب ووظيفة

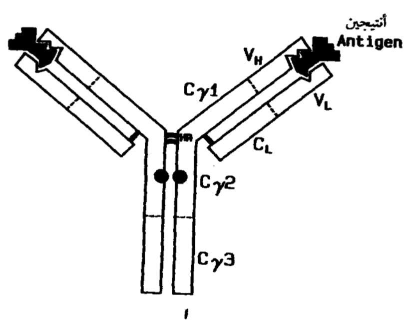


شكل رقم (٨, ٣). هضم الجلوبيولين المناعي ج بإنزيمي البيسين والبابين. يشطر البيسين السلسلة الثقيلة عند جانب الطرف الكربوكسيلي لروابط ثنائية الكبريتيد لمنطقة المفصلة. ويولد هذا قطعة كبيرة هي $F(ab')_2$، المحتوية على تكوينين شبيهين وعدد صغير من الببتيدات، متضمنة قطعة بروتين القطعة المتبلورة pFc'. وتشق المعاملة بإنزيم البابين السلسلة الثقيلة على جانب الطرف الأميني من روابط ثنائية الكبريتيد داخلية السلسلة في منطقة المفصلة. وينتج هذا قطعتين متماثلتين Fab (ربط الأنتيجين وقطعة Fc المتبلورة). ويعطي التأثير الثانوي على Fc' قطعة إضافية من Fc'.

الجلوبيولينات المناعية، ولتوليد كواشف مفيدة. ويكون موضع فلق إنزيم الببسين هو الجانب الكربوكسيلي من المفصلة. ويولد هذا قطعة $F(ab')_2$، وتحتوي على تكوينين فوقيين شبيهين مربوطين عند المفصلة، وعدد من الببتيدات الصغيرة من جزء القطعة المتبلورة Fc. ويفلق إنزيم البابين papain الجزيء عند منقطة المفصلة، ليولد قطعتين متطابقتين من Fab، كلاهما تحتوي على تكوين فوقي شبيه وقطعة مفردة من Fc.

الجلوبيولين المناعي ج IgG

هذا هو الجلوبيولين المناعي الرئيسي في المصل ويكون حتى ٧٥٪ من كل الجلوبيولينات المناعية بالمصل وله وزن جزيئي قدره ١٥٠٠٠٠ دالتون لدى الإنسان. ويتكون الجزيء من وحدة أساسية مفردة، وتكون سلاسله الثقيلة من نوع جاما (γ) (الشكل رقم ٩, ٣). وقد وجدت أربعة تحت أقسام لدى الإنسان: IgG_2، IgG_1، IgG_4

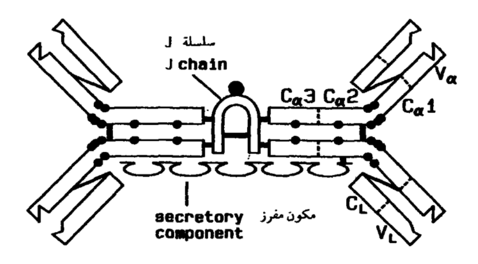


شكل رقم (٩, ٣). تركيب الجلوبيولين المناعي ج IgG. نموذج مبسط لـIgG، ويبين التكوينات الأساسية المختلفة للسلاسل الخفيفة والثقيلة. ويكون ارتباط التكوينات الأساسية V_L V_H موضع ارتباط الانتيچين الذي يتطابق فيه التكوين الفوقي المكمل. وموضع الكربوهيدرات مبين بالدوائر السوداء وأشير لروابط ثنائي الكبريتيد التي تربط السلاسل بالقضبان السوداء ويوجد في وكل جزيئات IgG منطقة (HR) بين التكوينين الأساسيين $C_\gamma1$ و$C_\gamma2$.

IgG_1 .، والتي تختلف في تركيزها النسبى وتكوين الحموض الأمينية وعدد وموضع الروابط ثنائية الكبريتيد داخل السلسلة وفي الوظيفة الأحيائية. و IgG هو الجسم المضاد الرئيسي للاستجابة الثانوية (انظر الفصل الرابع) ويوجد في كل من المصل وسوائل النسيج.

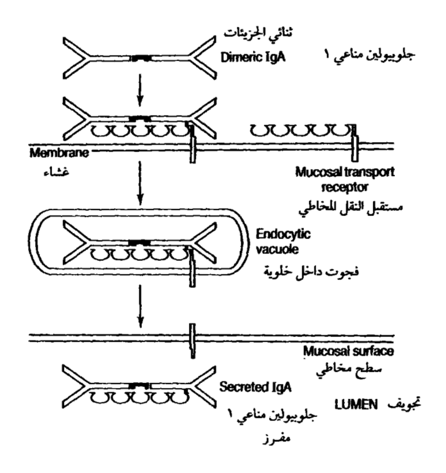
الجلوبيولين المناعي أ IgA

يوجد أغلب IgA في المصل على صورة جزيئات مفردة monomer لكنه يوجد أغلبه في العديد من الثدييات، في صورة جزيئات ثنائية dimer. وتمسك ثنائية الجزيئات معا بواسطة سلسلة چيه J التي تنتج بواسطة خلايا البلازما، المنتجة للجسم المضاد. وIgA هو القسم السائد للجسم المضاد في الإفرازات المخاطية مثل اللعاب، والدموع، والسرسوب colostrum والإفرازات التنفسية والمعدمعوية والبولتناسلية. ويكون دائما هذا الـ IgA المفرز (sIgA) في شكل ثنائي الجزيئات ويتكون من وحدتين أساسيتين كلاهما رباعية السلاسل (من سلسلتين خفيفتين وسلسلتي ألفا α ثقيلتين)، وسلسلة J ومكون إفرازي secretory component (الشكل رقم ١٠ , ٣). ويعد



شكل رقم (١٠ , ٣). تركيب IgA المفرز. يتصل في الشكل ثنائي الجزيئات، جزءان من IgA يرتبطان معًا بسلسلة J. ويمسك المكون المفرز في موضعه بتفاعلات غير مساهمة وبرابطة ثنائي الكبريتيد (القضيب الأسود) إلى التركيب السائد Ca2. كما تربط أيضًا روابط ثنائى الكبريتيد السلسلة الخفيفة بالسلسلة الثقيلة، وتمسك السلسلتين الثقيلتين معًا وتربط J سلسلة إلى جزئي IgA المفردين. وتوضح مواضع جزيئات الكربوهيدرات بالدوائر السوداء.

المكون الإفرازي جزءا من الجزيء والذي ينقل الجزيء الثنائي المنتج بخلية البلازما تحت المخاطية إلى السطح المخاطي (الشكل رقم ١١ , ٣). وهو لا يسهل فقط العبور خلال الخلايا الطلائية، ولكنه يحمي أيضًا الجزيء المفرز من هضم الإنزيمات محللة البروتين. ويوجد تحت قسمين من IgA هما IgA_1 , IgA_2.

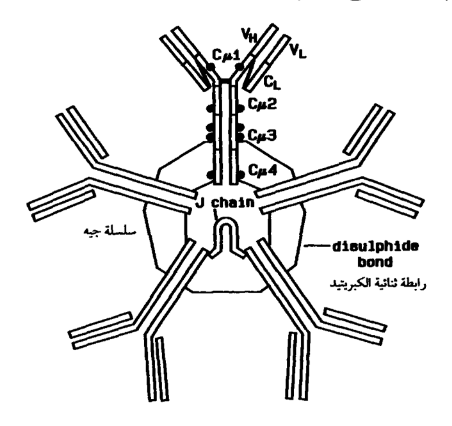


شكل رقم (١١ , ٣). نقل IgA المفْرَزْ. تنتج الخلايا المخاطية مستقبلاً (يعرف أيضا بالمستقبل عديد Ig) والذي يغرز في الغشاء عند السطح القاعدي. وينتج IgA ثنائي الجزيء، بسلسلة J المتصلة به بخلايا البلازما تحت المخاطية ويصبح متصلا تساهميا بالمستقبل وينقل عن طريق عملية ابتلاع خلوي داخلي endocytic إلى السطح المخاطي. ويَنْشطُر إنزيم محلل البروتين بالغشاء المعقد مؤديا إلى تحرير IgA، على حين يبقى جزيء من المستقبل وهو المكون الإفرازى، متصلاً.

الجلوبيولين المناعي م IgM

يتكون الجلوبيولين المناعي م IgM كخماسي الجزيئات pentamer من الوحدة الأساسية مع سلاسل ميو (μ) التى تتكون من خمسة تكوينات سائدة (الشكل رقم

١٢ , ٣) . وتمسك الوحدات الأساسية الخمس سويًا بواسطة روابط ثنائية الكبريتيد بين تكويناتها السائدة Cμ3 ويحتوي خماسي الجزيئات الكامل أيضا على سلسلة J مفردة . وبسبب حجمه الكبير ، فإن هذا النوع المناظر يكون مقصوراً أساسا على البركة الداخل وعائية (الدم) وأنه هو نوع الجسم المضاد الأول الذي ينتج أثناء أية استجابة مناعية .



شكل رقم (١٢ , ٣) . تركيب IgM. يتكون IgM متعدد الجزيئات من خمسة جزيئات تحت وحدات موصولة بقناطر من ثنائي الكبريتيد تربط Cμ3 , Cμ4 من التكوينات السائدة . كما توجد سلسلة J أيضا ولا توجد منطقة مفصلة في تحت الوحدات . وموضح موضع الكربوهيدرات بدوائر سوداء .

الجلوبيولين المناعي د IgD

توجد على العديد من خلايا ب الدوارة التي يوجد IgD على سطحها ، ولكنها تحصى بأقل من ١ ٪ من الجسم المضاد الدوار . ويتكون من وحدة أساسية بسلاسل دلتا δ الثقيلة . وهذا البروتين عُرْضة لهجوم الإنزيمات محللة البروتين وهو بهذا يكون نصف عمر الحياة له قصيراً جداً .

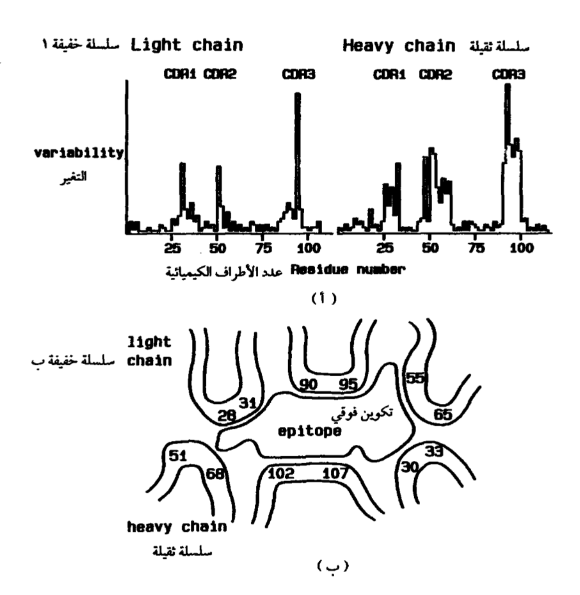
الجلوبيولين المناعي هـ IgE

تحتوي السلسلة الثقيلة IgE ابسيلون (e) على خمسة تكوينات سائدة وتوجد بمستويات متدنية للغاية في المصل، ومع ذلك، فإنه يوجد على سطح الخلايا الحلمية mast cells والخلايا البيضاء القاعدية basophiles والتي تمتلك مستقبلاً نوعيًا لجزء Fc من هذا الجزيء.

الارتباط بالأنتيچين Antigen Binding

على الرغم من الصفات المميزة المختلفة للأنواع المناظرة isotypes المختلفة، كما وضح في الجدول رقم (١ , ٣) فإن كل جزيئات الجسم المضاد تتكون من نفس وحدة التركيب الأساسية، والذي يكون فيه الجزيء Fab المحتوي على التكوين شبيه الفوقي يقوم بالتعرف إلى الأنتجين، ومنطقة Fc التي تقوم بالنشاطات التي تحمي العائل، أي الوظائف الفعالة. ويعد التنوع الموجود في منطقة Fc بين مختلف السلاسل الثقيلة مسؤولاً عن النشاطات الأحيائية المختلفة للأنواع المناظرة للجسم المضاد. ومع هذا، فإن تتابعات الحمض الأميني الموجودة بين التكوينات السائدة المتباينة، بمعنى الأجزاء المسؤولة عن الارتباط بالأنتيچين، لمختلف جزيئات الجسم المضاد، تُظْهر تنوعا ملحوظا.

ولا ينتشر التباين بالتساوي في تتابع الحمض الأميني في التكوينات السائدة المتغيرة (V) من السلاسل الخفيفة والثقيلة على كامل طولها، ولكنه يكون مقصورًا على قطع قصيرة. وتظهر هذه القطع تباينا ملحوظا، ويطلق عليها **المناطق عالية التباين** **hypervariable regions** (الشكل رقم ١٣ , ٣). وتعرف الآن المناطق عالية التباين على أنها تحتوي أطراف الجزيئات residues التي تحقق الاتصال المباشر مع الأنتيچين، ويطلق عليها أحيانًا **المناطق المحددة المكملة complementarity determining regions (CDR)**. وعلى الرغم من أن أطراف جزيئات **الهيكل framework** لا تتصل مباشرة مع الأنتيجين، إلا أنها أساسية لتكوين التركيب الثالثي tertiary structure المضبوط في التكوين السائد المتغير (V) والحفاظ على تكامل موقع الارتباط. ويوجد في كل من السلاسل الخفيفة والثقيلة ثلاث مناطق محددة مكملة (CDRs) والتي بتشابكها، تكون البناء الفوقي الشبيه paratope.



شكل رقم (١٣ , ٣) . مواضع المناطق محددة التكميل : (أ) درجة التباين الموجودة على كل الأطراف الكيميائية في التكوين السائد المتباين في عدد مختلف من الأجسام المضادة مرسوما مقابل عدد الأطراف الكيميائية للأحماض الأمينية من الطرف الأميني (N.terminal) . وموضح تحليل كل من التركيبات السائدة domains المتباينة لكل من السلسلة الخفيفة والثقيلة . وتوجد ثلاث مناطق عالية التباين hypervariable على كل سلسلة ويطلق عليها المناطق محددة التكميل complementarity determining regions (CDR). (ب) التركيب الثالثي للتركيبات السائدة المتباينة يكون المناطق محددة التكميل CDRs في المكون الفوقي والتي تصنع نقاط الاتصال بالمكون الفوقي للأنتيجين .

ويمسك الأنتيچين والجسم المضاد معا بمختلف التفاعلات المفردة الضعيفة غير التساهمية. ومع ذلك، فإن تكوين عدد كبير من الروابط الهيدروجينية والكهربية الساكنة electrostatic وتفاعلات فان درڤال Van der Waals والتفاعلات الكارهة للماء تؤدي إلى تكوين طاقة ارتباط ملحوظة. وتعمل قوى الجذب هذه فقط على مسافات غاية في القصر، ومن ثم فإن التكوين الفوقي والتكوين الفوقي الشبيه، لابد وأن يكون لهما تركيب مكمل يمكنهما من الارتباط. فإذا جاءت معا السحابة الإلكترونية المتراكبة، أو أطراف الجزيئات ذات الشحنة المتماثلة، فإن القوى المتنافرة سوف تظهر. وسوف يُمْلي التوازن بين الجذب والتنافر قوة التفاعل بين أى جسم مضاد، وأنتيچين معين، بمعنى ميل الجسم المضاد للأنتيجين.

تنوع الجسم المضاد Antibody Diversity

من المعروف أن الأنتيچين ينتخب من بين الأجسام المضادة، تلك التي يمكن أن يرتبط معها بتكويناته الفوقية. وهو بذلك، يعنى أنه تبعا للفرد، فإنه يجب أن يمتلك عددًا كبيرًا للغاية من مختلف الأجسام المضادة، ليساير التباينات الشديدة في مختلف الأنتيچينات الموجودة في البيئة. وقد قدر أنه يمكن أن ينتج ١٠ ^١١^ من مواضع الارتباط المختلفة. ولا توجد چينات كافية في أية خلية لكل جزيء جسم مضاد كي تكون له مجموعته الجينية الفريدة الخاصة. وبالإضافة إلى ذلك، فإنه يجب التذكير بأن نصف كل سلسلة خفيفة وربع كل سلسلة ثقيلة يكون متباينًا، لكن الباقي يكون ثابتا للنوع المناظر المعين. وقد وضعت حلول لهذه المشكلات على مدى القرن الماضي أو نحوه. وتتكون چينات السلاسل الخفيفة والثقيلة من خوارج مُشَفرة coding exons مفصولة بدواخل introns غير مشفرة (ساكنة). ويوجد عدد صغير نسبيا من مختلف چينات الخط الوراثي والذي يوجد به تكوين سائد مُشَفَّر بقطع من الچينات المفصولة. ويزداد التنوع بالطفرة الجسدية وبإدخال معاودات ارتباط متباينة، عندما يتجمع مخرج exon الجسم المضاد الكامل المتباين. ويُشفَّر لكل تكوين سائد بمخرج مختلف.

تباين الجلوبيولين المناعي Immunoglobulin variabiltity

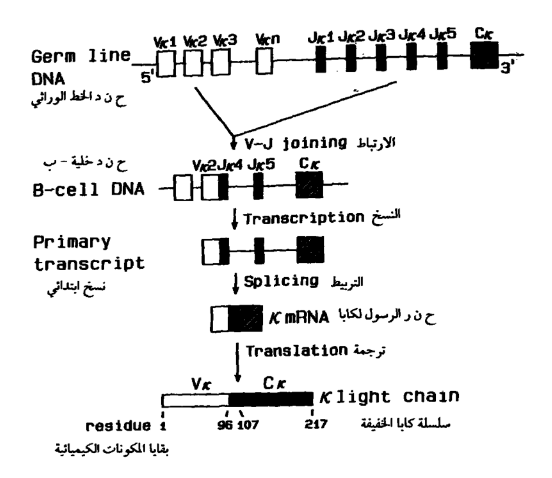
ينتج التكوين الفوقي الشبيه بواسطة المناطق محددة التكميل CDRs للسلاسل الخفيفة والثقيلة مولدا شكلا ثلاثي البُعْد نوعيا. ويمكن لأي سلسلة خفيفة أن ترتبط بأي سلسلة ثقيلة، لتنتج تكوينا فوقيا شبيها. ونظريا فإنه في وجود ١٠° من السلاسل الخفيفة المختلفة و ١٠° من السلاسل الثقيلة المختلفة، يمكن أن تتولد ١٠^١٠ نوعيات مختلفة. ولفهم كيف يمكن لعدد صغير من الچينات المتباينة، أن تعطى التنوع المشاهَدْ، فإنه يجب دراسة تركيب المادة الوراثية.

إن ح ن د DNA الخط الوراثي يتركب من الچين الذي يَوَّرث بمعنى: كما هو في الحيوان المنوي أو البويضة. وتحتوي كل الخلايا في الجسم على الچينات الموروثة. ولكن چينات متنوعة تصبح نشيطة في خلايا مختلفة عند أوقات مختلفة، وتصبح بعض الچينات فقط نشيطة في خلايا معينة، مثلا چينات الجلوبيولين المناعي في الخلايا الليمفاوية – ب. وتنتج الأجسام المضادة بواسطة الخلايا الليمفاوية ب، ولذا، فإن تركيب چينات الجلوبيولين المناعي داخل هذه الخلايا، حالما تتكشف يُظْهر كيف يتولد تنوع الجسم المضاد.

چينات السلسلة الخفيفة Light chain genes

تتركب السلاسل الخفيفة من تكوينين سائدين، هما: ثابت خفيف C_L وثابت متغير C_V. ويحدد تركيب المنطقة الثابتة، ما إذا كانت السلسلة الخفيفة ستكون كابا (κ) أو لامدا (λ) والتركيب الابتدائي لتتابع الحمض الأميني في التكوين السائد المتغير الذي يفرض نوعيته للأنتيچين.

وتوجد چينات سلسلة كابا على كروموزوم ٢ لدى الإنسان. أما في الخلايا غير المنتجة للأجسام المضادة، فإن قطع الچينات التي تكون السلسلة الخفيفة الكاملة تكون منفصلة (الشكل رقم ١٤ , ٣). وحتي في الخلية الليمفاوية ب التي تكون كاملة التمايز فإن قطع چينات كابا المتغيرة $V_κ$ وكابا الثابتة $C_κ$، لا ترتبط معا. فبين چين المنطقة المتغيرة V وچين المنطقة الثابتة C ومرتبطة مع قطعة چين المنطقة المتغيرة V، يوجد مقطع صغير من ح ن د يعرف بچين قطعة چيه J.



شكل رقم (١٤ ، ٣). إنتاج سلاسل كابا. يتولد المخرج exon المشفر للتكوين الأساسي المتباين لسلسلة كابا الخفيفة أثناء تمايز خلية - ب بتربيط قطعتي جين$_κ$V وجين $J_κ$ معا. ويتم ربط V - بتتابعات القواعد المكملة عند ٣َ لتزدوج مع ٥َ V بواسطة التتابعات مع J. ولا يزال مخرج V المعاد ترتيبه في خلية - ب الناضجة منفصلا عن جين قطعة منطقة C، وكل ماحذف إن هو إلا جزء بين قطعتي V و J المختارتين. ويتم الربط النهائي عندما يتضفر المدخل intron المتداخل في منسوخة ح ن ر الرسول الابتدائية. وتشفر منطقتان محددتان مكملتان CDRs لقطعة جين V وتتولد ثالثة عند اتصال قطعتي جينV وجين J. وتشفر المكونات الكيميائية الطرفية Residues ١ - ٩٥ ، ٩٦ - ١٠٦ و١٠٧ - ٢١٧ بجين قطع V و J و C على الترتيب. وتوجد چينات k على كروموزوم ٢ لدى الإنسان و ٦ لدى الفأر. تبين الخطوط المائلة الأجزاء التي تحتوي على قطع چينات أخرى.

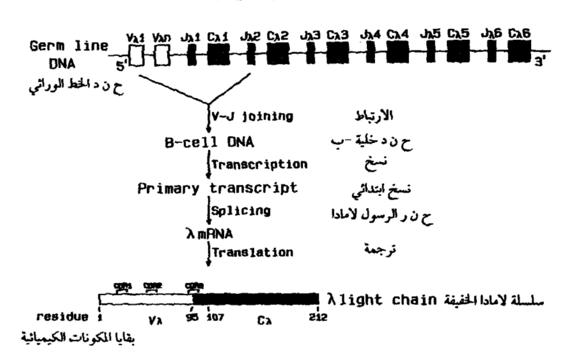
ولدى الإنسان يوجد نحو ١٠٠ قطعة جين كابا المتغيرة $V_κ$ و ٥ قطع چين چيه كابا $J_κ$ مرتبطة مع قطعة مفردة لچين كابا الثابتة $C_κ$ ، وبتكشف خلية ب يحدث إعادة ترتيب ح ن د ليجعل قطعة چين V وچين J معًا. وإذا كان ارتباط V-J ناجحا في إنتاج مخرج متباين، يستطيع أن يعطى منتجًا وظيفيًا، عندئذ يكون هذا هو التركيب الموجود

في خلية ب الناضجة . أما إذا لم يتكون أى منتج مثلا : نتيجة تكوين مشفر إيقاف stop codon ، عندئذ يمكن استخدام قطع چين V وچين J على الكروموزوم الآخر . وبذا فإن ح ن د البينى يكون قد تخلف في هذه العملية . عندئذ ينسخ ح ن د المعاد ترتيبه إلى نسخة ابتدائية تعرف باسم ح ن ر الرسول المتباين النووى . وسوف يتكون ح ن ر الرسول الناضج بعد استبعاد المناطق غير المشفرة ، بمعنى الدواخل ، وأي قطع چين زائدة بين المخارج المتغيرة والثابتة . وسوف تولد ترجمة ح ن ر الرسول هذا سلسلة كابا خفيفة حيث يتكون التركيب السائد المتغير V من قطع چين V و J . وسوف تأتي منقطتا تحديد التكميل CDRs من قطعة چين V وتتولد الثالثة على موضع ربط V مع J . وبناء عليه ، فإن مشاركة مختلف قطع V و J سوف يولد مواقع ارتباط بالأنتيچين antigen combining sites . ومن ثم فإن عدد السلاسل الخفيفة كابا يكون على الأقل ٥٠٠ (٥ × ١٠٠) . وسوف تعطي أيضا نفس قطعة V المرتبطة مع قطع مختلفة لچين J نوعين مختلفين من التكوينات الفوقية الشبيهة لكنها قد تتعرف إلى تكوينات فوقية مشابهة ، حيث إنها تتشارك في منقطتين محددتي التكميل .

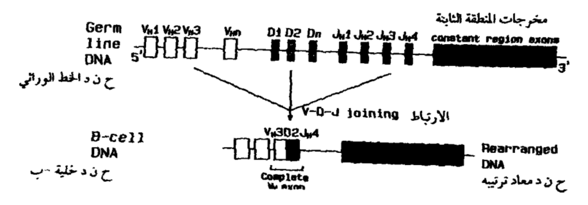
وتنطبق نفس الآلية لتوليد التباين على سلاسل لامدا (λ) الخفيفة (الشكل رقم ٣,١٥) . ويوجد في تشكل الخط الوراثي germ line configuration أكثر من ١٠٠ قطعة چين V كما توجد ٦ قطع وظيفية من چين J كل واحدة مرتبطة مع قطعة چين C الخاصة بها . وكما هو الحال مع كابا ، فإن أول حادثة هي ربط V مع J لتعطي المخرج الوظيفي المتغير . وبعد النسخ والتضفير يعطي ذلك ح ن ر الرسول الذي يمكن أن يترجم إلى سلسلة لامدا الخفيفة الوظيفية .

چينات السلسلة الثقيلة Heavy chain genes

يتولد التركيب الرئيسي domain للسلسلة الثقيلة V بنفس الآلية التي سبق استعراضها بالنسبة للسلسلة الخفيفة . إذ يوجد بالإضافة إلى چينات قطعتي V و J قطع چين D (الشكل رقم ٣,١٦) . فلدى الإنسان يوجد ١٢ خطًا وراثيًا germ line لقطع چين D مع ١٠٠ - ٢٠٠ قطعة لچين V_H و ٦ قطع وظيفية لچين J_H . وتتخذ إعادة الترتيب مكانها بنظام محدد : فترتبط قطعة چين D مع قطعة چين J ثم تنضم لهما قطعة چين V .



شكل رقم (١٥ ,٣). إنتاج سلاسل لامدا (λ). توجد چينات لامدا على كروموزوم ٢٢ . ويتكون أثناء تكشف خلية – ب المخرج exon المشفر للتكوين الأساسي المتباين، وذلك بربط قطعة V_λ مع قطعة J_λ . وتنتج منسوخة ابتدائية تحتوي على قطعة چين V_λ مفصولة عن قطعة چين C_λ المرتبطة بها، وذلك بواسطة مدخل intron. عندئذ تتضفر (تقطع وتوصل) المنسوخة الابتدائية لتحضر المخارج معا ويترجم ح ن ر الرسول إلى المنتج النهائي. وتشفر في سلسلة لامدا الخفيفة المكونات الكيميائية ١ – ٩٥ بواسطة قطعة V، كما تشفر قطعة چين J للمكونات الكيميائية ٩٦ – ١٠٦ على حين تأتي المكونات الكيميائية ١٠٧ – ٢١٢ من قطعة چين C.



شكل رقم (١٦ ,٣). توليد سلسلة ثقيلة وظيفية متباينة المخارج exons لدى الفأر. وتوجد چينات السلسلة الثقيلة على كروموزوم ١٢ . وينتج المخرج المشفر للتركيب الأساسي بمعاودة ارتباط recombination لقطع چينات V، D، J. أما لدى الإنسان فيوجد موقع السلسلة الثقيلة على كروموزوم ١٤ وتبين الخطوط المائلة الأجزاء التي تحتوي على قطع چينات أخرى.

ومرة أخرى يشفر لمنطقتين محددتين مكملتين CDRs في قطعة V_H أما موقع الثالثة، فإنه يتولد بارتباط V ، D ، J.

وبمجرد أن يُبْنَى مخرج V_H من قطع چينات J ، D ، V على كروموزوم واحد فإنه يحدث تثبيط لإعادة ترتيب قطع الچين على الكروموزوم الآخر. ويعرف هذا **بالاستبعاد البديلي** **allelic exclusion**. ويعمل أيضًا الاستبعاد البديلي على چينات السلسلة الخفيفة، والتي تكون أيضًا مقصورة على إنتاج نوع مناظر isotype واحد فقط لكل خلية، **بمعنى استبعاد النوع المناظر للسلسلة الخفيفة** **light chain isotype exclusion**. ويضمن هذا، أن خلية واحدة بعينها، وخلْفتها سوف تنتج الجسم المضاد بنوعية مفردة single specificity.

وبذا يكون لخلية - ب الناضجة سلسلة ثقيلة معادة الترتيب، وبها مخرج V_H كامل، مكون من قطع چين V، D، J على أعلى المسار upstream من قطع چين C_H. وسوف تنتج السلسلة الخفيفة، إما من چين كابا أوچين لامدا المعاد ترتيبهما بنجاح.

التباين الإضافي Additional diversity

إن الارتباط العشوائي لقطع چينات لأي من V مع أي من جينات D، J معًا تعطي عددًا كبيرًا من التشاركات combinations (الجدول رقم ٢ ، ٣). ومع ذلك، فإن المكان الذي تحدث فيه معاودة الارتباطات هذه، يمكن أن يتباين. وفي حالات معينة سوف **ينتج عن الارتباط غير الدقيق** **imprecise joining** تكوين شفرة codon محوَّرة وبالتالي غرز حمض أميني مختلف (الشكل رقم ١٧ ، ٣). وقد ازداد ذلك أهمية عندما تتذكر أن ارتباط J - v و D-V ينتج واحدا من المناطق المحددة المكملة CDRs. كما يوجد أيضًا دليل على أنه يمكن للنيوكليوتيدات الإضافية العشوائية أن تنغرز بين D و J_H وبين V_H و D. وتعرف هذه الغرزات غير ذات القالب non-template بـ **إضافات منطقة إن N region additions**، ويساعد تفاعلها بإنزيم ناقل النيوكليوتيدة منقوصة الأكسجين الريبية الطرفية terminal deoxyribonucleotidyl transferase. ومرة أخرى، فإن تغيرات الحمض الأميني التي تحدث، سوف تصنع المكونات الكيميائية المكونة للمنطقة المحددة المكملة الثالثة، ويمكنها بذلك أن تؤثر في نوعية الجسم المضاد.

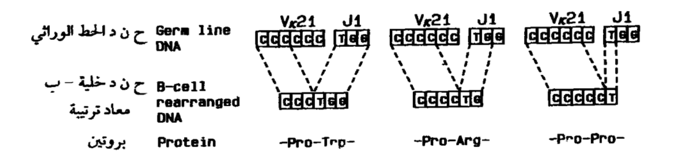
جدول رقم (٢ , ٣). تباين چينات الجلوبيولين المناعي (Ig) ومستقبل خلية – ت (TCR). ولمستقبل خلية ت قليل من قطع الخط الخلوي لچين V ولكن لها عدداً أكبر من تباين الاتصال junctional diversity.

الآليه	الجلوبيولين المناعي		مستقبل خلية–ت		مستقبل–ت	
			C		C	
	Ig		TcR		TcR	
	١٠٠ H	k	α	β	γ	δ
قطع چين V	٢٥٠-١٠٠		٧٥	٧٥	٨	٤
التباين في قطع	k xH		a x β		δ	
چين V	٢٥٠٠٠ - ١٠٠٠٠		٥٦٢٥			٣٢
قطع چين D	٦	صفر	صفر	٢	صفر	*٢
قراءة D في إطارات الخلية +	نادرا ١١١١١١-		-	غالباً ٦	-	غالباً ١٨
قطع چين J	٦	٥	٧٥	١٢	٥	٣
إضافات منطقة إن	D-V	J-D	V-J	J-D-D-J	J-V	V
جهد استخدام كل الآليات	10^{11}			10^{16}		10^{18}

* يمكن شمول أكثر من قطعة واحدة من چين D في سلسلة δ.

+ الطفرات الجسدية غير مشمولة.

ويمكن أن يؤدي إحلال substitution نيوكليوتيدة واحدة مكان أخرى إلى طفرة، بمعنى تغير في البروتين النهائي. ويصبح ذلك أكثر ترجيحا في الخلايا التي تنمو وتنقسم بسرعة، مثل خلايا البلازما المنتجة للجسم المضاد. ويوجد دليل على أن قطع الچين للتكوينات الأساسية المتغيرة من الجلوبيولينات المناعية، تكون عُرضة بصفة خاصة للطفرات الجسدية somatic mutations. ويمكن أن يؤدي هذا إلى تغيرات مفاجئة في النوعية و / أو الميل التي تكون مهمة كاستجابة مناعية متكشفة (انظر الفصل الرابع).



شكل رقم (١٧ , ٣). معاودة الارتباط المتغير variable recombination . يمكن لنفس قطعة چين $V_\kappa J_\kappa$ إنتاج ثلاثة تتابعات مختلفة للحمض الأميني، عندما ترتبط عند نيوكليوتيدات مختلفة. ويعطي هذا الارتباط غير الدقيق imprecise joining تغيرات في التكوينات الكيميائية ٩٥ و ٩٦ من سلسلة كابا(κ) الناتجة. وحيث إن هذه تكون جزءا من المنطقة المحددة المكملة CDR الثالثة، فإنها يمكنها أن تغير الشكل ثلاثي البعد في التركيب الفوقي الشبيه paratope ، ومن ثم خصائصه الارتباطية. كما يمكن أن يرى أيضًا الارتباط غير الدقيق، عندما تحدث معاودة ارتباطات من D مع J ومن V مع DJ . ففي هذا المثال تعطي الشفرة الكاملة الأخيرة من قطعة چين V المكون الكيميائي برولين (-Pro) proline لكن يكون الحمض الأميني التالي عبارة عن تربتوفان tryptophan (Trp) وأرچينين (.Arg) arginine أو برولين اعتمادا على: في أي موضع يحدث الارتباط.

ومن ثم، فإنه يكون لدينا عدد من الآليات لتوليد تباين الجسم المضاد (الجدول رقم ٣ , ٣). ويمكن أن تتشارك قطع الچين المغاير متعدد الخط الوراثي multiple germ line مع قطع D , J. ويوجد عدم دقة inaccuracies في أحداث معاودة الارتباط التي تولد ذلك الجزء من البروتين، الذي يحتوي على منطقة التحديد المكمل الثالثة. إن حدوث طفرات النقطة point mutation تقدم تغيرا إضافيا في النوعية، وأخيرا، فحين يمكن أن تتشارك سلسلة خفيفة مع سلسلة ثقيلة، فإن التباين يزداد بشدة.

جدول رقم (٣,٣). توليد تباين الجسم المضاد. يمكن أن تحدث كل هذه الآليات أثناء إنتاج قطعة چين V.

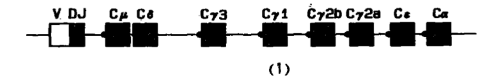
١	قطع چين Vمتعدد الخط الوراثي.
٢	معاودة ارتباطات J-V و J-D-V
٣	تباين الوصل junctional diversity :
	أ - الارتباط غير الدقيق.
	ب- إضافات منقطة إن.
٤	الطفرة الجسدية.
٥	التشاركات المتنوعة assorted combinatoins للسلسلة الثقيلة والخفيفة.

جينات المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة

Heavy Chain Constant Region Genes

يمكن لخلية بلازما معينة وخِلْفَتِها إنتاج أقسام مختلفة من الجسم المضاد، حالما تتكشف استجابة مناعية (انظر الفصل الرابع). ومع ذلك، فإنه سوف يستخدم نفس المَخْرج المتغير المتولد عن ارتباط J - D - V . وكل الذي حدث فيه **تبديل، أو تحويل switched** إنما هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة. وتكون قطع الچين التي تشفر لمختلف أنواع السلسلة الثقيلة مرتبة أسفل المسار downstream من قطع چين J (الشكل رقم ١٨ , ٣). وتتحكم مختلف تتابعات التحويل الموجودة عند الطرف ٥َ لكل قطعة چين في عمليات معاودة الارتباط التي تقوم كوسيط لقسم التحويل.

وتحتوى أول منسوخة transcript تنتج أثناء تكشف خلية - ب بعد ارتباط V، J.D على مخرج لـV_H ومخرج للتكوينات الأساسية للمناطق الثابتة من ميوμ ودلتا δ



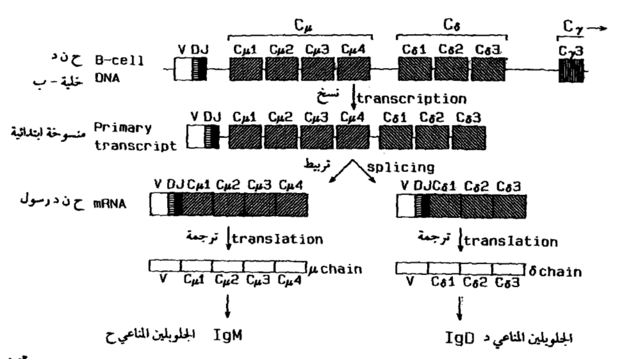
(أ)

V DJ Cμ Cδ Cγ3 Cγ1 Cε2 Cα1 Cγ2 Cγ4 Cε1 Cα2

(ب)

شكل رقم (١٨ , ٣). ترتيب قطع چين السلسلة الخفيفة الثابتة. في خلايا - ب لكل من الفأر (أ) وللإنسان (ب) تكون قطع چين المنطقة الثابتة أسفل المجرى downstream (بمعنى نحو النهاية ٣َ) بالنسبة للمخرج المعاد ترتيبه V، D، J . ولكل قطعة چين ثابتة C ، فيما عدا δ، إشارة تحويل switch singal (●) عند نهايتها ٥َ بما يسمح بمشاركة قطعة چين مختلفة مع مخرج V أثناء نضج الاستجابة. ولدى الإنسان تكون $C_ε2$ غير وظيفية. ولا توجد علاقة وظيفية بين تحت أقسام الفأر والإنسان. وللتبسيط فإن تركيب المخرج exon والمدخل entron لقطع چين غير مبينة. وقد استخدمت الخطوط المجزأة لتوضيح أن المسافة بين القطع غير المعلومة. أما الباقي فمرسوم بالنسبة لمقياس.

(الشكل رقم ١٩ , ٣). ويوصَّل spliced هذا المنتج تفاضليا differentially ليعطي ح ن ر رسولا لميو و ح ن ر رسولا لدلتا ويحتوي كلاهما على نفس المخرج V_H . وبناء عليه، فإن أول سلاسل ثقيلة تنتج سوف تكون ميو ودلتا. وسوف تشبك combine هذه مع السلاسل الخفيفة، لتعطي جزيئات IgM و IgD التي تنغرز في الغشاء. فإذا ما استحثت خلية - ب بواسطة أنتيجين، فإن أول ما سوف تفرزه الخلية هو IgM في الشكل خماسي الجزيئات pentameric . وبمجرد تكشف الاستجابة المناعية، فإنه يتغير قسم الجسم المضاد، الذي تم إنتاجه. كما يحدث مزيد من إعادة ترتيبات ح ن د التي ينتج عنها إحضار مختلف قطع چين المنقطة الثابتة مع مخرج V_H الأصلي واستبعاد ح ن د المتدخل interveining مع قطع چين السلسلة الثقيلة الخاصة بميو ودلتا (الشكل رقم ٢٠ , ٣). وبذا، فإن خلفة progeny خلية - ب مفردة سوف تنتج مختلف الأنواع المناظرة isotypes للجلوبيولين المناعي، وذلك حسبما تتكشف الاستجابة لأنتيجين معين، لكن كلها سوف تعطي التركيب الفوقي الشبيه نفسه.

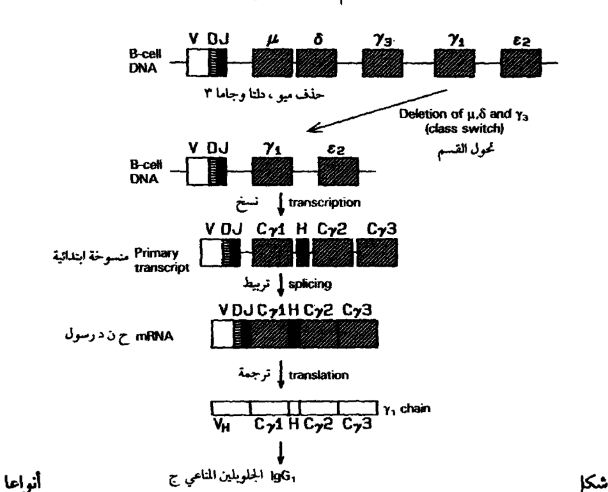


شكل رقم (٣,١٩). تخليق السلاسل الثقيلة. لقد تم بناء مخرج V من قطع چينات J ،D ،V أثناء تكشف خلية - ب وهو الآن على قرب proximal من قطع چين المنطقة الثابتة. ويحتوي ح ن ر المنتج مبدئيا على التتابعات المشفرة لـ V_H ، C_μ ، C_δ التي لا تزال مفصولة بمداخل، وتترابط عندئذ هذه المنسوخة لتعطي منتجين مختلفين من ح ن ر الرسول بكليهما V_H ، وفي واحدة ترتبط V_H مع C_μ وفي الأخرى تكون V_H ، C_δ متجاورتين. وسوف تعطي ترجمة الأولى سلسلة ميو خفيفة وتعطي الأخيرة سلاسل دلتا خفيفة. عندئذ يمكن أن ترتبط سلسلتان ثقيلتان مع السلاسل الخفيفة المنتجة بواسطة الخلية لتعطي IgM ،IgD على الترتيب. ويتحكم في الترابط التفاضلي differential splicing تتابعات تعرف بذيول عديدة الأدينين poly-A tails (عدد من جزيئات الأدينوسين موصولة معا) لكن الآلية المضبوطة لاتزال غير معروفة.

الجلوبيولينات المناعية المفرزة والموجودة بالغشاء

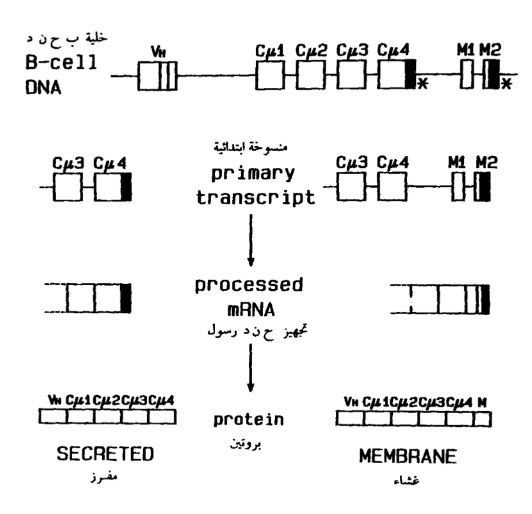
Secreted and Membrane Immunoglobulin

سوف تنتج خلية - ب عند مختلف أطوار تكشفها جلوبيولينات مناعية والتي لابد وأن تنغرز في الغشاء، أو تفرز. وسوف يستخدم الجلوبيولين المناعي المرتبط بالغشاء كمستقبل للأنتيچين لخلايا - ب وأى خلية من شأنها أن ترتبط بالأنتيچين خلال هذا الجزيء سوف تفرز عندئذ الجلوبيولين المناعي بنفس النوعية. و الفرق الوحيد بين



شكل أنواعا مناظرة مختلفة كنتيجة لتكشف استجابة مناعية . ويمكن أثناء نضج قطع چين القطعة الثابتة المختلفة أن تأتي بالقرب من قطعة V ، D، J . وهذه العملية محكومة بواسطة عوامل خلية – ت وتتضمن تعرفا من خلال تتابعات التحويل . ففي هذا المثال تتوضع قطعة چين γ_1 بالقرب من مخرج V_H الكامل . وينتج عن هذه العملية حذف deletion لقطع الچين المتدخلة ، مثل μ,δ,γ_3 وتنتج منسوخة ابتدائية من إعادة ترتيب ح ن د هذا والتي تتربط عندئذ . لتعطي ح ن ر رسولا مع مخرج V_H الأصلي الذي يرتبط مباشرة مع المخرج المشفر للتكوينات الرئيسية الثابتة . وبعدئذ يترجم ح ن ر الرسول إلى السلاسل الثقيلة γ_1 التي يمكنها أن تشبك مع السلاسل الخفيفة ليعطى IgG1 . وتبين المخارج الممثلة داخل قطعة چين γ_1 في المنسوخة الابتدائية .

نوعين من الجسم المضاد ، إنما يوجد عند الطرف الكربوكسيلي Carboxyl-terminus (الشكل رقم ٢١ , ٣) . إن المنسوخة التي سوف تُوجه إنتاج شكل الغشاء ، يكون لديها جزء إضافي ليشفر لجزء عبر الغشاء transmembrane .



شكل رقم (٢١ , ٣) . IgM المفرز والموجود بالغشاء . يوجد في ح ن د لخليـــة – ب مخرجان (M) يوجدان عند الطرف ٣َ للمخرج الأخير للتكوين الرئيسي الثابت للسلسلة الثقيلة . وتشفر هذه المخارج لجزء عبّر الغشاء من الجلوبيولين المناعي للغشاء . كما يوجد أيضًا إشارتا وقف الترجمة (المستطيلات السوداء) وموضعان محتملان لعملية عديد الأدينين Poly-adenylation (*) . فإذا استخدم الموقع الثاني لعملية عديد الأدينين (جهة اليد اليمنى من الشكل) فإن منسوخة ابتدائية تنتج والتي تتضمن كلا من مخرجي الغشاء . وتترابط أثناء تحوير المنسوخة الابتدائية M_1 إلى موقع بين مخرج $C_\mu 4$ لتزيل إشارة الوقف . ففي هذا المثال ، سوف يعطي ترجمة ح ن ر الرسول IgM الغشاء . وينتج الشكل المفرز باستخدام الموقع الأول لعملية عديد الأدينين وشفرة الوقف المجاورة لمخرج $C_\mu 4$. وتوجد مخارج غشاء مشابهة مجاورة لقطعة چين السلسلة الثقيلة لكل نوع مناظر .

وظيفة الجسم المضاد Antibody Function

إن المعلومات المكتسبة من الدراسات التركيبية المناقشة سابقا، قد توجهت نوعا ما نحو فهم النشاطات الأحيائية لجزيء الجلوبيولين المناعي. وإنه من المحتمل الآن تحديد pinpoint مساحات الجزيء المسؤولة عن النشاطات المختلفة بدقة.

وإن الوظيفة الابتدائية لأي جسم مضاد هي الارتباط بالأنتيجين، الذي استحث تكوينها. وبعيدا عن الحالات التي ينتج عنها التعادل neutralization المباشر (مثلا: تثبيط نشاط السم toxin أو الاتصال الميكروبي) فإن وظائف أخرى فعالة، لابد وأن تتولد. إن ربط الأنتيجين يكون وسيطا فيه جزء Fab، وتتحكم منطقة القطعة المتبلورة Fc في آليات الدفاع الأحيائية. فلكل جسم مضاد لابد وأن يختلف التكوين الفوقي الشبيه، وإنه تبعا لذلك سوف يتعرف إلى التكوينات الفوقية المختلفة. ومع ذلك، فإن لكل جسم مضاد من نفس النوع المناظر isotype ستكون التكوينات الرئيسية الثابتة هي نفسها وأنها بناء عليه سوف تؤدي نفس الوظائف (الجدول رقم ٤ , ٣).

جدول رقم (٣ – ٤). الصفات الأحيائية للجلوبيولينات المناعية البشرية. وتتحدد هذه النشاطات بجزء القطعة المتبلور Fc للجزيئات.

الوظيفة	النوع المناظر للجلوبيولين المناعي Immunoglobulin isotype: IgA	IgD	IgE	IgG_1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM
تثبيت المكمل complement fixatian	±*	–	–	++	+	+++	–	+++
النقل المشيمي placental transter	–	–	–	+	±	+	+	–
الارتباط بالخلايا المبتلعة binding to phagocytes	±**	–	–	+++	±	+++	+	–
بالخلايا الحلمية- binding to mast cells	–	+++	–	–	–	+	–	

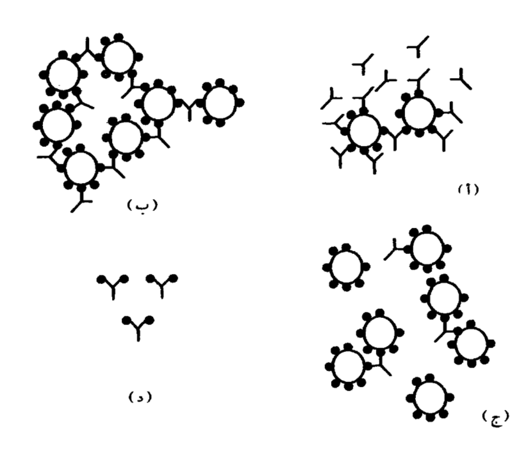
* سوف ينشط IgA المسار البديل.

** وجدت المستقبلات للقطعة المتبلورة Fc من IgA على الخلايا البيضاء المتعادلة واللاقمات الكبيرة للحويصلات الهوائية.

التعادل Neutralization

إن الحقيقة بأن الأجسام المضادة تكون على الأقل ثنائية التكافؤ divalent يعني أنه يمكنها أن تُكَون معقدا complex مع الأنتيچين متعدد التكافؤ mltivalent. واعتمادًا على الطبيعة الفيزيائية للأنتيجين فإن هذه **المعقدات المناعية immune complexes** في مختلف الأشكال (الشكل رقم ٢٢ , ٣). فإذا وُجه الجسم المضاد ضد الأنتيجينات السطحية لمادة محببة particulate مثل الأحياء الدقيقة أو خلايا الدم الحمراء عندئذ يحدث **التلزن agglutination** . ويقوم هذا التكتل clump أو التجمع aggregate ، الذي سوف يعزل المُمْرِضْ الخطير بوقف انتشاره ويستحث إزالته بآليات أخرى . فإذا كان الأنتيچين سائلا عندئذ فإن الذي سوف يحدد حجم المعقد إنما هو حالته الطبيعية . وسوف تبقى بعض المعقدات سائلة على حين تكون المعقدات الكبيرة **رواسب precipitates**.

وكما هو متوقع من المعرفة بتركيب IgM فإن أماكن ارتباطــه combining الـ ١ تجعله جزيئًا من الجسم المضاد الملزن شديد الفعالية . وقد تم بيان أن IgM للأرنب أكثر نشاطا ٢٠ مرة عن IgG (جزيء لجزيء) في عمل التلزن البكتيري . وبسبب حجمه الكبير فإن IgM يقتصر وجوده بشدة على مجرى الدم ومن المحتمل أن يؤدي دورًا مهمًا في الحماية ضد غزو الدم بالأحياء الدقيقة . وسوف يقلل تلزن الأحياء الدقيقة عدد الوحدات المعدية المنفصلة ويُحد من انتشارها . وبالنسبة للميكروبات الصغيرة ، فقد يساعد تكتل الدقائق إلى كتلة أكبَر في التعرف ومن ثم الإزالة elmination . وتعتبر مواضع معينة على الأحياء الدقيقة حرجة فيما يتعلق بتأسيس الإصابة . وسوف يتداخل ارتباط الجسم المضاد بهذه المواضع مع عملية الاتصال attachment ويمكن ، بناء عليه ، أن يوقف الإصابة بالميكروب . إن ارتباط الجسم المضاد بجزيئات كيميائية residues مهمة في السم أو أي عامل شرس virulence سوف تعادل تأثيراتها الضارة . وسوف تساعد الأجسام المضادة المتصلة بتركيب له دور في نقل المغذيات أو الحركة في قتل واستئصال eradicate المادة الغريبة .



شكل رقم (٢٢ , ٣). تكوين المعقد المناعي immune complex formation. يملي تكوين أي معقد مناعي بتكافؤ valency الأنتچين والجسم المضاد (أ) ففي وجود فائض excess من الجسم المضاد. تتشبع التكوينات الفوقية epitopes وتتكون معقدات صغيرة (ب) وفي حالة التساوى equivalence، وتتكون شبكة lattice كبيرة التي سوف تكتل أو تلزن الأنتيچين المحبب وسوف يترسب الأنتيچين. بمعنى أنه ينفصل عن المحلول نتيجة للتغيرات في الحجم وتبديل في تفاعلات الذائب solute. (جـ) وفي وجود فائض من الأنتيچين، تصبح التكوينات الفوقية الشبيهة paratopes للجسم المضاد مشبعة وتتكون معقدات صغيرة. (د) ليس ممكنا الارتباط التصالبي cross-linking مع الأنتيچين أحادي التكافؤ monovalent.

تنشيط المكمل Complement activation

يعتبر تنشيط نظام المكمل واحدا من أكثر الآليات الفعالة أهمية للجسم المضاد. ويعتبر التتابع الشلالى cascade للمكمل مجموعة من بروتينات المصل التي تعمل وسيطا في التفاعلات الالتهابية وتحلل الخلية. وقد نوقشت باستفاضة أكثر في

الفصل الثاني . وسوف يقوم بتنشيط المكمل جزيء القطعة المتبلورة Fc للأجسام المضادة المناظرة isotypes (الجدول رقم ٤ , ٣) بمجرد أن يرتبط الأنتيجين . ويتطلب التنشيط أن يكون Clq ، تحت وحدة من مكون المكمل ، مرتبطا تصالبيا crosslinks بجزأين Fc من الجسم المضاد . ولكي يحدث هذا يجب أن تكون منطقتا Fc على قرب وثيق close proximity . وقد تم حساب أن كل جزيء من IgM يتصل بخلية دم حمراء يمكن أن يحدث تحللا ، على حين أن ١٠٠٠ جزيء من IgG تكون مطلوبة لإحداث نفس التأثير . وذلك بسبب أن جزيئين من IgG يجب أن يكونا متجاورين معا لتنشيط المكمل . ويكون عدد كبير من جزيئات IgG مطلوبًا ليحدث هذا ، حيث تنتشر التكوينات الفوقية epitopes بالتساوي على سطح خلية الدم الحمراء . ولا تنشط كل أنواع الأجسام المضادة المناظرة isotypesالمكمل افتراضًا ، بسبب أنها لا تمتلك تتابع الحمض الأميني المطلوب ، وبالتالي التركيب الثالثي tertiary structure ، في قطعة Fc . ويرتبط Clq بالجزيئات الكيميائية residues في التكوين الرئيسي من المنطقة الثابتة الثالثة على السلسة الثقيلة C_H3 domain لجزيء IgM ومن التكوين الرئيسي من المنطقة الثابتة الثانية على السلسلة الثقيلة لجزيء IgG . ويمكن أن تنشط بعض الأجسام المضادة المناظرة المتفاعلة مع الأنتيجين المسار البديل الذي يستخدم C1 لكنه يعطى نفس النشاطات الحيوية .

وبالارتباط بالميكروبات ، يمكن للجسم المضاد أن ينشط التتابع الشلالى cascade للمكمل مستحثا الاستجابة الالتهابية ، التي تستجلب لموقع الإصابة خلايا مبتلعة طازجة وجسما مضادا وبروتينات المصل الأخرى . ويمكن أن ينتج عن ارتباط الجسم المضاد بسطح البكتيريا ، أو الفيروسات المغلفة وبعض الطفيليات تحلل وسيط بالمكمل للكائن الدقيق . وتتحلل خلايا العامل المعبرة عن الأنتيجينات الميكروبية على سطوحها ، نتيجة لإصابة بنفس الطريقة ، غالبا قبل أن يكون للعامل المعدي وقت كاف كي يتكاثر .

الارتباط بالخلية والتحسيس Cell binding and opsonization

يكون للقطعة المتبلورة Fc للأجسام المضادة المناظرة isotypes القدرة على التفاعل مع مختلف أنواع الخلايا (الجدول رقم ٤ , ٣) . تؤدي أجسام مضادة نوعية لأنتيجينات معينة ، مثل البكتريا ، دورًا مهمًا بارتباطها بالسطح وجعلها الأنتيجين أكثر عرضة

للابتلاع الخلوي phagocytosis وبالتالي لإزالته. وتعرف هذه العملية بالتحسيس **opsonization** وهي مرة أخرى وسيطة، بجزء القطعة المتبلورة Fc من الجسم المضاد. ويُتَعرَّف إلى تشكيل نوعي على منطقة Fc لبعض الأجسام المضادة المناظرة بواسطة **مستقبلات القطعة المتبلورة Fc receptors** على سطح الخلية المبتلعة. وتوجد الجزيئات الكيميائية residues المهمة في التكوين الرئيسي الثابت الثاني من السلسلة الثقيلة (C_H2 domain) بالقرب من منطقه المفصلة hinge. وليست التفاعلات المفردة قوية بما يكفي، لإعطاء إشارة أخذ جزيء الجسم المضاد، لذا، فإن الجلوبيولين المناعي الحر لايدخل internalized للخلية المبتلعة. ومع ذلك، عندما يُغَطَّى أنتيجين بالعديد من جزيئات الجسم المضاد عندئذ فإن مجموع كل التفاعلات تستحث عملية الابتلاع الخلوي أو أي آليات فعالة.

وتوجد لخلايا مبتلعة معينة مستقبلات لتنشيط مكونات المكمل، تسمى **مستقبلات المكمل complement receptors**. فإذا كان ارتباط جسم مضاد للأنتيجين، يمكنه أن ينشط التفاعلات الشلالية للمكمل، عندئذ سوف تتوضع مختلف مكونات المكمل على معقد الأنتيجين / الجسم المضاد. وتقوم الخلايا المبتلعه التي تكون لها مستقبلات لمكونات المكمل هذه بابتلاع ingest المعقدات.

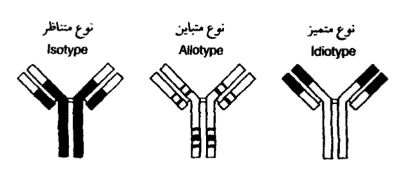
ولخلايا معينة القدرة على قتل الأحياء الدقيقة والطفيليات والخلايا المصابة بعملية تعرف بسمية الخلايا الوسيطة بالخلية، والمعتمدة على الجسم المضاد antibody - dependent cell - mediated cytotoxicity. ويوجد لما يسمى الخلايا القاتلة مستقبل للقطعة المتبلورة Fc receptor الذي يتعرف إلى الجسم المضاد المرتبط بمادة غريبة، أو خلية عائل مصابة، ويسبب تدمير الخلية الهدف بإطلاق جزيئات سامة. وتحتاج العمليات السابق ذكرها أولا إلى أن يكون الجسم المضاد معقدا complexed مع أنتيجين قبل أن تحدث. ومع ذلك، فإن بعض الخلايا يمكنها أن ترتبط بالجسم المضاد الحر. فالخلايا الحلمية mast cells والخلايا البيضاء القاعدية basophils تكون لها مستقبلات Fc التي تكون نوعية لـ IgE. وتؤدي هذه الخلايا وظيفة واقية، لكنها أيضا تتورط في تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity الموصوفة في الفصل التاسع. فلدى الإنسان، يكون لـ IgG

القدرة على عبور crosss المشيمة placenta ويصل للدوران في دم الجنين. وتتضمن هذه العملية، سلبية الوساطة، مستقبلات Fc نوعية. ويقتصر هذا الطريق على الرئيسات الثديية primates، على حين تمتص الجلوبيولينات المناعية للحيوانات المجترة ruminants من السرسوب colostrum خلال الخلايا الطلائية المعوية. وتوجد آلية أخرى وسيطة بالقطعة المتبلورة Fc mediated، والتي وصفت للتو، حيث وجد أن IgA ينتقل انتخابيا إلى الإفرازات المخاطية mucosal secretions بمستقبل عديد الجلوبيولين المناعي poly Ig receptor للخلايا الطلائية المخاطية.

العلامات الوراثية على الأجسام المضادة

Genetic Markers on Antibodies

تعتبر الجلوبيولينات المناعية بروتينات سكرية glycoproteins ويمكن أن تسلك كأنتيچينات، عندما تحقن في العائل المضبوط، بمعنى أنه سوف تصنع أجسام مضادة ضد التكوينات الفوقية epitopes الموجودة على الجلوبيولين المناعي. وسوف تعتمد الأجزاء من الجلوبيولين المناعي التي يتفاعل ضدها الجهاز المناعي على الأنواع species المستخدمة، لتوليد الجسم المضاد. ونوع التكوين الفوقي التي تتعرف إليه مضادات الجلوبيولينات المناعية anti - immunoglobulins قد أعطيت اسمًا نوعيًا اعتمادًا على موقعها على الجزيء (الشكل رقم ٢٣ , ٣).

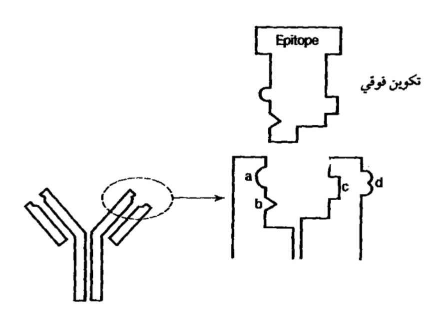


شكل رقم (٢٣ , ٣). العلامات الوارثية على الأجسام المضادة. توضح المواقع التي ينحصر عندها تباين الجسم المضاد بالمساحات المظللة.

وتُعرَّف الأجسام المضادة التي تتعرف إلى التباينات بين مختلف أقسام الجلوبيولينات المناعية بالجسم المضاد المناظر isotype . وسوف تكون الجزيئات الكيميائيةresidues التي يُتَعَرَّف إليها موجودة على الأجزاء الثابتة، من السلاسل الثقيلة والخفيفة . وسوف تنتج هذه الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة المناظرة - anti isotypic antibodies بحقن الجلوبيولين المناعي المنتج في نوع species حيوان في نوع آخر . ويمكن أيضا توليد الأجسام المضادة، بحيث يمكن التفريق بين مختلف تحت الأقسام لكل من IgGأو IgA .

أما الأجسام المضادة البديلة Allotypes فهي عبارة عن اختلافات، توجد بين أفراد نفس النوع . كما توجد أيضا علامات الأجسام المضادة البديلة على المناطق الثابتة من كل من السلاسل الثقيلة والخفيفة . ولايبدو أن للتتابعات المتعرف عليها أي تأثير على نشاط الجلوبيولين المناعي، كما لم توجد أية اختلافات واضحة في الوظيفة بين الأجسام المضادة البديلة . ويمكن استخدام هذه العلامات، للتعرف إلى المنتجات الموجودة في نسل offspring من هجن hybrids أو متعددة الأصول chimeras والتى شفر لها بآباء مختلفين، أو مانحين donors .

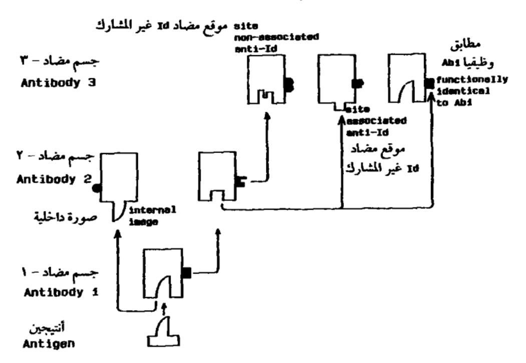
وتظهر المناطق المتغيرة variable من جزيئات الجلوبيولين المناعي، كما سبق وصفه تباينا تركيبيا ضخما . ويمكن للجهاز المناعي للعائل، أو فرد مختلف، أو نوعspecies آخر أن يتعرف إلى هذه التباينات variations وتعرف هذه الأجسام المضادة المتولدة بالأجسام المضادة، ضد الأجسام المضادة الذاتية anti - idiotypic antibodies†.ويحتوي كل تكوين رئيسى متباين للجلوبيولين المناعي على عدد من التكوينات الفوقية epitopes التي تستحث إنتاج الأجسام المضادة، ضد الأجسام المضادة الذاتية (الشكل رقم ٣,٢٤) ويعرف كل تكوين فوقى باسم **التكوين الذاتي idiotope** وتحدد مجموعة التكوينات الفوقية ذاتية النوع نوع **الجسم المضاد ذاتي النوع idiotype** .



شكل رقم (٣,٢٤). التكوينات الرئيسية المتغيرة للجسم المضاد antibody variable domains. يوجد داخل المنطقة المتغيرة من الجسم المضاد والمبينة بالشكل الإهليجي وفي الشكل المكبر، تراكيب يمكن أن يتعرف إليها بواسطة مناطق متغيرة لجسم مضاد آخر. وتعرف هذه المحددات بالتكوينات الذاتية idiotopes. ففي هذا الشكل توضع بعض التكوينات الذاتية (c، b، a) داخل تكوين فوقي شبيه (تكوين فوقي شبيه مشارك) وتكون d خارج موضع ارتباط الأنتيجين antigen - binding site (التكوين الفوقي الشبيه غير المشارك) ويطلق على مجموعة التكوينات الذاتية النوع الذاتي idiotype من الجسم المضاد.

ولذا، فإن كان جلوبيولين مناعي ينتج بواسطة أي فرد يكون قادرا على استحثاث إنتاج جلوبيولينات مناعية أخرى، وهي الأجسام المضادة ذاتية النوع idiotypic antibodies، وتتولد شبكة من التفاعل داخل الفرد. ووصفت هذه العملية أولا بواسطة نيلزجيرن Neils Jerne وقد يكون لها دور في تنظيم الاستجابات المناعية (انظر الفصل الرابع). ويدخل ضمن نظرية الشبكة، مقدمة premise مهمة، لها تطبيقات في مجالات أخرى مثل، تطوير اللقاح vaccine development. فعندما يقدم أنتيجينا فإن العائل سوف يستجيب بإنتاج جلوبيولين مناعي نوعي. بعدئذ سوف يستحث هذا الجلوبيولين المناعي إنتاج الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة الذاتية anti - idiotypic antibodies وهكذا. وفي الشكل رقم (٣,٢٥) يمكن أن يرى أن بعض هذه الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة الذاتية، يكون لها تكوين فوقى شبيه paratope فى الشكل

للأنتيجين، الذي أطلق هذه العملية . ويعرف هذا الجسم المضاد، بأنه **الصورة الداخلية** **internal image** وأنه يمكن استخدام هذا الجزيء للتطعيم ضد عوامل تكون صعبة جدًا، أو يكون الحصول عليها محفوفا بالمخاطر .



شكل رقم (٣ , ٢٥) . شبكة النوع الذاتي Idiotype network . يستحث أنتيجين جسما مضادا (الجسم المضاد ١) معبرا عن عدد من التكوينات الذاتية idiotopes المرتبطة وغير المرتبطة بالتكوين الفوقي الشبيه paratope . ويتعرف إلى هذه التكوينات الذاتية مجموعة من الأجسام المضادة ضد التكوينات (الجسم المضاد٢) والذي بالتالي يستحث تكوين الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة للتكوينات الذاتية (الجسم المضاد ٣) . ويمكن في هذه الشبكة المحدودة لجزيئات الجسم المضاد أن تحاكي mimic التكوين الفوقي epitope الأصلي وبالتالي صورته الداخلية internal image وقد تكون بعض عشيرة الجسم المضاد ٣ مطابقة للجسم المضاد ١ (بعض الجسم المضاد ٤ سوف تكون مطابقة للجسم المضاد ٢) . وقد يتضمن هذا الاتصال البيني الشبكي interconnecting network جزءاً من التكوينات الرئيسية المتغيرة varialbe domains للجسم المضاد ويشتمل على تفاعلات تتوافق outwith مع التكوين الفوقي الشبيه .

التعرف إلى الأنتيجين Antigen Recognition

تطور الجهاز المناعي، كي يحمينا من المواد شديدة الضرر، لكنه لا يُستَحَث ضد جزيئاته الذاتية . ويوجد نظامان منفصلان للتعرف وهما يسمحان بحدوث هذا بكفاءة

- المناعة السائلية humoral immunity والمناعة الوسيطة بالخلايا cell mediated immunity .
فالجسم المضاد هو جزيء التعرف في المناعة السائلية . وينتج هذا البروتين السكري glycoprotein بواسطة خلايا البلازما ويدور في الدم وسوائل الجسم الأخرى . كما يوجد أيضا الجسم المضاد على سطح الخلايا الليمفاوية - ب . وبعد تفاعل هذا الجلوبيولين المناعي السطحي مع أنتيچينه الخاص، يكون مسؤولاً عن تمايز هذه الخلايا إلى خلايا بلازما . وسوف تتعرف جزيئات الجسم المضاد سواء كانت حرة، أو على سطح خلية - ب على الأنتيچين الحر الطبيعي native. ويتناقص هذا بشدة مع الموقف الخاص بالمناعة الوسيطة بالخلية، إذ سوف يرتبط فقط مستقبل الخلية الليمفاوية - ت بقطع من الأنتيجين تكون مرتبطة مع نواتج لمعقد التوافق النسيجي الأعظم major (MHC) histocompatability complex . ويطلق على تعرف خلية - ت إلى الأنتيچين على أنه **محدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم** MHC restricted . وتوجد نواتج معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) على سطح الخلايا، وبناء عليه، فإن خلايا ت تتعرف فقط إلى الأنتيچينات المرتبطة بالخلية . وقد تطور هذا التعرف المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC بسبب الوظائف التي تقوم بها الخلايا الليمفاوية . ت وتنتج بعض خلايا - ت مركبات منظمة مناعيا immuno regulatory هي **الليمفوكاينات lymphokines** ، التي يؤثر بعض منها في نشاطات خلايا العائل، وبعضها تقتل مباشرة الخلايا المصابة، أو الخلايا الغريبة . وبناء عليه، فلا يعد كافيا أو خطيرا إنتاج هذه التأثيرات كاستجابة، إما للأنتيچين الحر، أو الأنتيچين الراقد عاطلا عن العمل idly على غشاء الخلية . ويؤكد هذا التعرف المشترك، بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC والأنتيچين، إلى أن خلايا ت تقوم بعمل اتصال مع الأنتيچين على سطح الخلية الهدف المناسبة . وفي الواقع، فإنه من المهم التذكر أننا لدينا جلوبيولينات مناعية، لها القدرة على إزالة الأنتيچينات الحرة .

مستقبل خلية - ب B- Cell Receptor

يوجد الجسم المضاد حرا في سوائل الجسم وكبروتين عبر الغشاءtransmembrane علي سطح الخلايا الليمفاوية - ب، بمعنى الجلوبيولين المناعي السطحي، حيث يعمل

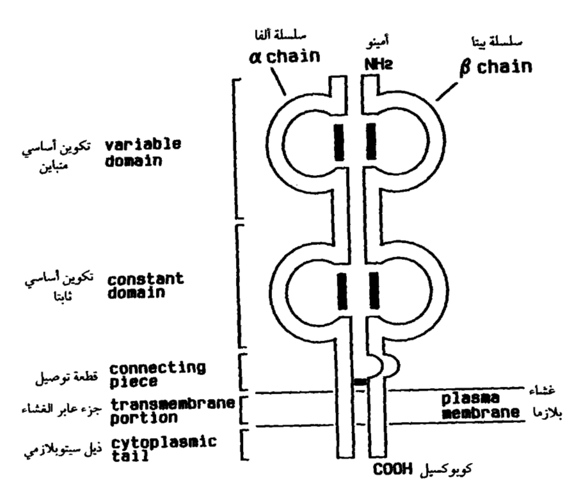
كمستقبل خلية – ب – للأنتيچين. والجسم المضاد الموجود على سطح خلية – ب هو بالضبط نفس الجزيء الذي سوف يُفرَز عندما تتكشف الخلية إلى خلية بلازما، فيما عدا الجزء البعيد من النهاية الكربوكسيلية C - terminal الموصوفة أعلاه (الشكل رقم ٢١ , ٣). ويجب ملاحظة أن الجزيئات الموجودة على سطح الخلية، توجد لجزيئات وحيدة الجزيء monomers على الرغم من أنها تفرز في شكل متعدد الجزيئات polymeric. ويرتبط الجلوبيولين المناعي السطحي على غشاء الخلية بعدد من الجزيئات الأخرى، التي كان يعتقد بأنها مسؤولة عن توصيل إشارة signal transduction مؤدية لتنشيط الخلية.

مستقبل خلية – ت T - Cell Receptor

يتكون المعقد الموجود على الخلايا الليمفاوية – ت والذي يكون مسؤولاً عن التعرف recognition من عدد من البروتينات السكرية. وقد سميت بعض هذه الجزيئات تقسيميا باسم سى دى CD (تشكيل التمايز Cluster of Differentiation) باستخدام الأجسام المضادة. وسوف تستخدم هذه الأسماء العلمية تفضيلاً على بعض الرموز الموجودة في المراجع، حيث إن لهذه الجزيئات مختلف التسميات في مختلف الأنواع.

ويتكون مستقبل أنتيچين خلية T (TCR)، ويعرف أيضاً باسم تاي Ti، وهو ثنائي الجزيئات المتباينة heterodimer من سلسلة ألفا (α) وبيتا (β) أو جاما (γ) ودلتا (δ)). وتستخدم غالبية خلية – ت (تقريبا ٩٥ ٪) ألفا بيتا ثنائى الجزيئات المتباين في التعرف إلى الأنتيچين. وليس معروفا دور الخلايا التي تمتلك جزيئات جاما دلتا (γδ) ولكنها قد تكون مسؤولة عن الاستجابة المناعية لأنواع معينة من الأنتيجينات، عند مواضع تشريحية معينة. وترتبطان معا سلسلتي البروتين السكرى اللتين تكونان مستقبل خلية – ت وذلك بواسطة روابط ثنائية الكبريت disulphide bonds (الشكل رقم ٢٦ , ٣). وتشبه هذه الجزيئات تركيبيا الجلوبيولين المناعي، بكونها تمتلك منطقة متغيرة ومنطقة ثابتة، وتوجد داخل هذه المناطق التراكيب الرئيسية التي تنطوي fold لتركيب ثانوى مع وجود العديد من خصائص التراكيب الرئيسية المتغيرة والثابتة للجلوبيولين المناعي.

ويظهر أن العديد من جزيئات أخرى، يكون بعضها مسؤولاً عن التعرف المناعي



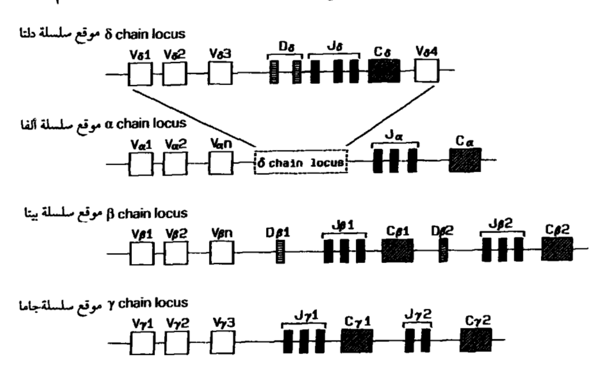
شكل رقم (٢٦, ٣). تمثيل تخطيطي لمستقبل خلية – ت متباين الجزيئات heterodimer، وتنطوي سلاسل البروتين السكري المكونة وهي ألفا وبيتا وفي هذه الحالة يكونان مشابهين وهو للتركيب الأساسي للجلوبيولين المناعي مع وجود روابط ثنائية الكبريت بين السلاسل nterchain: (المستطيل الأسـود). وللتراكيب الرئيسية بالطرف الأميني N-terminal وتركيبا ومشابهًا للتراكيب الرئيسية المتغيرة V من الجلوبيولين المناعي وماعداها تشبه التراكيب الرئيسية الثابتة (C) للجلوبيولين المناعي. وتربط رابطة ثنائية الكبريت السلسلتين معا عند قطعة الربط connecting piece. ويتكون باقي الجزيء من جزيء عبر الغشاء وذيل سيتوبلازمي.

وتراكيب مشابهة، وهي أعضاء في العائلة العليا superfamily للجلوبيولين المناعي (انظر أدناه).

وتُكّون المنطقة المتغيرة (V) تكوينا رئيسيا domain يحتوي على موضع ارتباط الأنتيجين بمستقبل خلية – ت. وتحتوي المنطقة الثابتة (C) على أربعة تكوينات رئيسية. ويشكل جزيء الطرف الأميني الأقصى للجلوبيولين المناعي تكوينا رئيسيا شبه ثابت،

مع وجود رابطة ثنائية الكبريت بين السلاسل. وتوجد مفصلة hinge أو ببتيدة ربط connecting peptide، وهي جزيء عَبْر الغشاء به العديد من الأحماض الأمينية الكارهة للماء hydrophobic وذيل سيتوبلازمي قصير. ويحتوي جزيء عبر الغشاء على أطراف أحماض أمينية موجبة الشحنة، والتي يبدو أنها مسؤولة عن تفاعل مستقبل خلية – ت مع مكونات الغشاء الأخرى.

ويعد مستقبل خلية – ت هو الجزيء المسؤول عن التعرف إلى معقدات معقد التوافق النسيجي الأعظم / والأنتيجين، والتي تكون مختلفة لكل خلية – ت. وبناء عليه، كما هو الحال بالنسبة للجسم المضاد، توجد آليات لتوليد التباين diversity. فلدى الإنسان، توجد جينات ألفا (α) على كروموزوم ١٤ وتترتب بطريقة مشابهة لجينات السلسلة الخفيفة للجسم المضاد (الشكل رقم ٢٧ , ٣). ويوجد نحو ١٠٠ قطعة من V_α ونحو ١٠٠ قطعة من J_α وقطعة مفردة من جين C_α. وتترتب على كروموزوم ٧ قطع جين بيتا (β) المتغيرة بطريقة مشابهة لتلك التي وجدت لجين السلسلة الثقيلة للجسم المضاد.



شكل رقم (٢٧ , ٣). تنظيم المورث لجينات مستقبل خلية – ت البشرية. مبين ترتيب قطع الجينات كما وجدت في الخط الوراثي. لاحظ أن جينات سلسلة δ لمستقبل خلية ت – (TCR) توجد خلال موضع ألفا. وتبين المناطق المخططة الأجزاء التي تحتوي على قطع جينات أخرى.

توجد بين ٧٥و١٠٠ قطعة لجين V_β، و٢ لچين D_β ونحو ١٤ لجين J_β أعلى المسار upstream من قطع چين C_β . ويتشابه موقع چين سلسلة γ، الذي يوجد أيضا على كروموزوم ١٣ ، مع موقع سلسلة λ الخفيفة مع قطعتى C الوظيفيتين، كل منها متشاركة مع ٢ - ٣ من قطع J و ٨ من قطع V المعروفة . ويوجد موقع سلسلة(دلتا δ) بين V_α و J_α. وتوجد ٤ قطع من چين V و ٣ من چين J واثنين من چين D وقطعة مفردة من چين C .

ومن الضروري إعادة الترتيب الوراثي genetic rearrangements لقطع الچين متعدد الخط الوراثي، وهو مشابه في ذلك لما شوهد في خلايا ب حيث يكون ضروريًا قبل أن تنتج مستقبلات خلية ت الوظيفية . ويترتب موقع سلسلة بيتا سابقا لموقع ألفا، مع ارتباط D_β و J_β كخطوة أولى . ويتبع ذلك بتكوين مخرج V (اتصال قطع چين VDJ معا) ويحدث استبعاد بدائلي allelic exclusion إذا كان مخرج V المتكون وظيفيا . إن إنتاج منتج جين بيتا يستحث إعادة الترتيبات عند موقع ألفا، حيث يتكون مخرج V بارتباط قطعة جين V_α وقطعة ‑جين J_α. وتحتوي المنسوخة الابتدائية لچينات مستقبل خلية - ت مخرجي V و C مفصولين بمدخل . ويجهز ح ن ر هذا، مثلما هو الحال مع چينات الجلوبيولين المناعي، ليعطي ح ن ر رسول، الذي يُتَرجم بالتالي إلى منتج نهائي . وفي بعض خلايا - ت - المتكشفة يعاد ترتيب موقع سلسلة جاما (γ). أولاً وتتكشف الخلايا الموجود عليها مستقبل خلية ت وهو γδ . وينتج في هذه الحالة نوع من الجزيء المسَكِّت silencer molecule ليوقف إعادة الترتيب عند موقعي ألفا وبيتا . وعندما يعاد ترتيب قطع جين ألفا ،فإن موقع δ يستبعد ، لأنه يوجد بين هذه المنطقة من ح ن د . ويضيف الترابط غير الدقيق وإضافات منطقة الأمين N-region (نوقشت سابقا بالنسبة للجلوبيولينات المناعية) تنوعا للتراكيب التي يمكن أن تتولد . وبالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام أكثر من قطعة واحدة لچين Dβ وچين D_δ.

ويوجد لمستقبل خلية - ت عدد أقل من قطع جين V مقارنة بتلك التي توجد في مواقع الجلوبيولين المناعي . وحيث إن أول مستقبلين لتشكيل التمايز CDR, clusters of differentiation receptors يوجدان بين قطعة چين V فإن هذا يفترض وجود تباين أقل في هذه المساحات من مستقبل خلية - ت مقارنة بالجلوبيولين المناعي (الجدول رقم ٣,٢). ومع ذلك، فيوجد جهد كبير لتكشف التباين في تتابع الحمض الأميني على

مستقبل سي دي آر (CDR) بسبب المشاركة الكبيرة لتوليد التباين واستخدام قطع چين D المتعددة في خلايا – ت . ومن المحتمل أن يكون عدم التوازن هذا في التباين بين CDR1 CDR2 /و CDR3 مهمًا في التعرف إلى خلية – ت . ويتفاعل مستقبل خلية – ت التي ترتبط بقطع الأنتيچين المتشاركة مع جزيئات MHC، مع كل من قطعة الأنتيچين وجزيء MHC . ويعتقد بأن جزء CDR1/CDR2، الذي يظهر تباينا أقل، بأنه قد يتفاعل مع جزيء MHC وأن CDR3 يتفاعل مع قطعة الأنتيچين .

ولا تعمل في خلية – ت – عدد من العمليات المشاركة في إنتاج الجلوبيولين المناعي . وبتكشف استجابة مناعية يتغير قسم الجسم المضاد المنتج بواسطة خلايا البلازما، بمعنى تحول القسم class switch . ويسمح ذلك بإنتاج مختلف الأنواع المناظرة isotypes التي تكون لها وظائف فعالة مختلفة، أو توزيع نسيجي مختلف . وتكون الوظيفة الفعالة التي تقوم بها خلية معينة من النوع ت متحكما فيها بنوعية جزيئات سطح تلك الخلية لمختلف الجزيئات، مثل CD_4 أو CD_8 التي ترتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC، وهذه لا تتغير .

وتبدي خلايا ت γ,δ في عدد من الأنواع توزيعًا نسيجيًا نوعيًا، ومن ثم ثانية فلا توجد آلية لتغير وظيفة خلية – ت – مع تكشف الاستجابة المناعية . وتقوم الچينات الخاصة بالجزيء المتغير من الجلوبيولين المناعي أثناء أي استجابة مناعية بعمل طفرات جسدية مفرطة somatic hypermutations . وهذه تعطي جزيئات من الجسم المضاد ذات تتابع ابتدائي متبدل . عندئذ فإن خلايا – ب التي تنتج الآن الجسم المضاد بميل أكبر للأنتيچين سوف تنتخب تفضيليا، وتكون مسؤولة جزئيا عما يعرف بميل النضج affinity maturation (انظر الفصل الرابع) .

ويتضمن التعرف إلى الأنتيچيين بواسطة خلايا – ت تعارفا مشاركا لجزيئات الأنتيجين ومعقد التوافق النسيجي الأعظم . وبتكشف خلية – ت في الغدة الزعترية thymus تحدث عملية انتخاب (انظر الفصل الرابع) لتؤكد على أن الخلايا التي تنتج، يكون لها نفس النوعية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم للذات self MHC وأيضا إلى أنها لن تدمر مكونات الذات . وإذا سمح لخلايا – ت بأن تطفر چيناتها الخاصة بمستقبل خلية – ت بعد أن تكون قد تركت الغدة الزعترية، فإنها قد تفقد قدرتها على الارتباط

بمعقد التوافق النسيجي الأعظم، أو أن تصبح متفاعلة ضد الذات self - reactive. وبالتربيط التفاضلي للمنسوخة النووية الابتدائية لجين السلسلة الثقيلة للجلوبيولين المناعي، يمكن للجلوبيولين المناعي المفرز، أو الموجود بالغشاء، أن ينتج. وهذا بسبب أن للجسم المضاد وظيفتين:

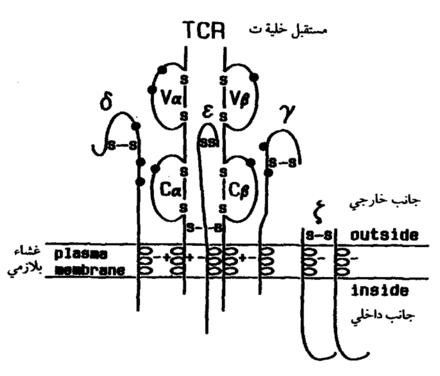
١- تنشيط خلية -ب عندما يرتبط بالغشاء، ٢- في الصورة المفرزة ليقوم بنشاطات فعالة.

ويعمل المستقبل في خلية - ت كجزيء تعرف وتكون الخلية مسؤولة عن الوظائف الفعالة. وسوف يؤدى إنتاج مستقبل خلية - ت مفرز إلى إنتاج جزيء ليس له دور واق.

ويعطي مستقبل خلية - ت متباين الجزيئين heterodimer تخصصية في التعرف على الأنتيچين بخلية - ت ولكن تصبح جزيئات غشاء الخلية الأخرى مطلوبة من أجل أن تعمل خلايا - ت.

ويوجد معقد CD3 (هو T3 لدى الإنسان) على كل خلايا - ت وله تركيب ثابت. ويتكون من أربع سلاسل ببتيدية غير مرتبطة تساهميا (γ ، δ ، ε ، ζ) وقد ترتبط مؤقتا مع ببتيدة أخرى تسمى إيتا (eta η) (الشكل رقم ٢٨ ، ٣). وللجزيئات المكونة شحنة سالبة في جزئها عابر الغشاء. وقد اعتقد بأنه تكون لهذه أهمية في ارتباط المعقد مع مستقبل خلايا - ت الذي تكون عليه أطراف كيميائية residues موجبة الشحنة في المنطقة المناظرة. كما اعتقد بأن معقد CD3 يكون مسؤولاً عن توصيل الإشارة signal transduction وتكون البقايا الكيميائية الموجودة في التركيب الأساسي السيتوبلازمي عرضة للفسفرة والتى تستخدم بشيوع كإشارة تنشيط.

وتعتبر CD4 و CD8 (هي T4 و T8 لدى الإنسان ; L3T4 وLy2 عند الفأر) جزيئات تبادلية. وتوجدان على سطح خلايا - ت التي تكون محدَّدة في تعرفها إلى الأنتيچين بواسطة جزيئات قسم -٢ وقسم-١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC Class-II and class I) على الترتيب. ويعد CD4 بروتينا سكريا أحادى الجزيء monomeric عابر الغشاء، والذي ينطوي إلى أربعة تراكيب رئيسية domains شبيهة بالجلوبيولين المناعي. أما CD8 فهو ثنائي الجزيئات dimers المرتبطين برابطة ثنائى الكبريت. ولكل



شكل رقم (٢٨ , ٣). معقد مستقبل خلية – ت وتشكيل التمايز ٣ T-cell receptor/CD3 complex.
يعتبر معقد CD3 وثيق الاتصال مع مستقبل خلية – ت (TCR) . إذ تتولد إشارة بواسطة ارتباط مادة الوسط ligand بمستقبل خلية –ت (TCR) ويعتقد بأنها تنتقل عبر الغشاء البلازمي. ويمكن لمستقبل خلية – ت متباين الجزيئات أن يُرَحِّل relay هذه الإشارة خلال بروتينات CD3 غير المتغيرة. ويتكون CD3 على الأقل من ٤ بروتينات عابرة الغشاء وهي جاما (γ) ودلتا (δ) وابسيلون (ε) وزيتا (ζ). ويبين في هذا التمثيل البياني معقد TCR / CD3 باستخدام ببتيدات ألفا وبيتا لمستقبل خلية – ت وجزيئات معقد CD3 المشاركة غير تساهميا. ومبين روابط ثنائية الكبريت (S - S) ومواقع التسكير glycosylation (●). وفي خلايا – ت غير الناضجة في الغدة الزعترية قد تحل سلسلة إيتا (η eta) محل واحدة من سلاسل زيتا zeta.

سلسلة تركيب أساسي يشبه الطرف الأميني N-terminal للجلوبيولين المناعي وتركيب أساسي لايشبه الجلوبيولين المناعي وجزء عبر الغشاء وذيل سيتوبلازمي. وبسبب علاقتهما شبه المطلقة مع قسم معقد التوافق النسيجي الأعظم النوعي، فقد اعتقد بأن هذه الجزيئات ترتبط بمحددات غير متعددة الشكل non - polymorphic determinants موجودة على جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) . ويمكن أن يثبت هذا التفاعل ارتباط مستقبل خلية – ت بمعقد الأنتيجين/ معقد التوافق النسيجي الأعظم، أو أنه قد يكون له في الواقع وظيفة مساعد مستقبل co- receptor. ففي الحالة الأولى قد

يتفاعل جزيء CD4 أو CD8 مع نفس جزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم كمستقبل لخلية - ت (TCR) أو مع جزيء مختلف، وأن هذا التفاعل لا يولِّد الإشارة الاستحثاثية؛ بمعنى أنه يثبت فقط التفاعل (أي مستقبل خلية - ت - TCR مع معقد الأنتيچين / MHC) ومعقد التوافق النسيجي الأعظم. وفي الحالة الأخيرة يرتبط مستقبل خلية ت و CD4 أو CD8 مع نفس جزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم، ولكن عند مواقع مختلفة وأن الإشارة المشاركة التي تتولد تؤدي إلى استحثاث خلية - ت. وتمتلك خلايا - ت التي لها مستقبل αβ أي من CD4 أو CD8 على حين أن قلة من خلايا - ت التى لهـا γδ قد اتضح أنها تكون $CD8^+$ ولايبدو أنها تمتلك جزيءCD4.

وقد يشارك أيضا عدد من جزيئات الالتصاق adhesion، غير المفهومة جيدا، في التفاعل بين خلية - ت وهدفها. وتساعد هذه الجزيئات، بما فيها CD2 (وهو أنتيجين-٢ المرتبط بوظيفة الخلية البيضاء leucoctye function associated antigen - 2 (LFA-2) CD11b / CD 18 (LFA-2) في المساعدة على استقرار ارتباط مستقبل خلية - ت (TCR) بالهدف ولكنها سوف لاتشارك بشيء في نوعية التفاعل. ويتفاعل CD2 مع CD58 (LFA - 3) ويرتبط CD11b / CD18b بجزيء الالتصاق الداخل خلوي - ١ ((ICAM - 1)).

معقد التوافق النسيجي الأعظم

Major Histocompatibility Complex

يعتبر معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) جزءا من المورث genome الذي يُشَفِّر لمركبات لها أهمية في التعرف المناعي - مشتملة على التفاعلات بين الخلايا الليمفاوية وأنواع الخلايا الأخرى. كما أنه يشترك أيضا في رفض زراعات الأنسجة المتباينة rejection of allograft . وقد درس معقد التوافق النسيجي الأعظم لعدد من الأنواع، لكن أغلب ما يعرف عن الفأر والإنسان.

ويحتوي المعقد الچيني على عدد كبير من جينات الفرد، التي يمكن أن تجمع في ثلاثة أقسام، على أساس تركيب منتجاتها ووظيفتها. ويطلق على منتجات الچينات أحيانًا اسم **أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم** MHC antigens لأنها كانت

الأولى التي أمكن تحديدها بالتحليل المصلي، بمعنى استخدام الأجسام المضادة.

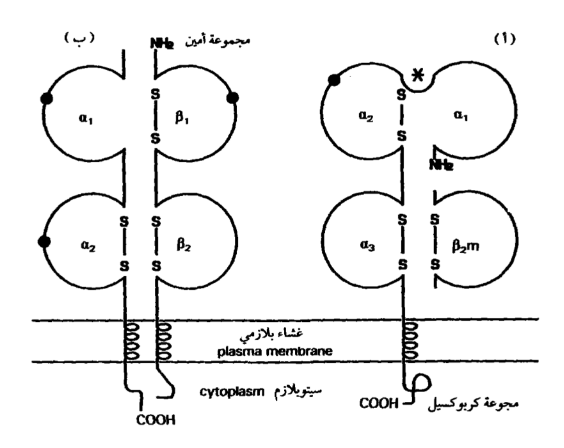
وتشترك جزيئات قسم ١ وقسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم في التعرف المناعي، وذلك بتقديم قطع الأنتيچين لخلايا - ت. وترتبط جزيئات قسم ١ من MHC مع الببتيدات المنتجة من البروتينات المتكونة داخليا، بمعنى البروتين الڤيروسي، وتقوم بتقديمها لخلايا - ت $CD\,8^+$. وتؤخذ الأنتيچينات الخارجية exogenous، أي المادة الغربية المأخوذة إلى داخل الخلية بالابتلاع الداخلي endocytosis، داخل الخلايا وتقدم الببتيدات الناتجة بواسطة جزيئات القسم ٢ من MHC لخلايا - ت $CD4^+$. وقد عملت خرائط حديثة على MHC لچينات أخرى تؤدي دورًا في توليد قطع الأنتيچين.

ويعرف معقد التوافق النسيجي الأعظم لدى الإنسان **بالخلية البيضاء البشرية مجموعة أ** (إتش إل إيه HLA) **human leucocyte group A** ويشار إليها عند الفأر باسم **التوافق النسيجي إتش -٢ (H–2)**. وتوجد مواضع أخرى للتوافق النسيجي (مثل - إتش١ - أو إتش -٣ وإتش -٤ الخ) (H-1 , H - 3 , H - 4 ...etc) والتي تعمل وسيطا في رفض الأعضاء المزروعة graft، ولكن التفاعلات التي تستحثها تكون أضعف بكثير. وهذه ما تسمى بأنتيچينات التوافق النسيجي الصغرى minor histocompatibility وهي لا تدخل في التعرف المناعي للكائنات الممرضة.

تركيب وتوزيع أنتيچين التوافق النسيجي الأعظم

MHC Antigen Structure and Distribution

يتكون جزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم- ١ ثنائي الجزيئات من ببتيدة عبر الغشاء المُسكَّرة glycosylated ذات وزن جزيء ٤٥٠٠٠، ويشفر لها خلال معقد التوافق النسيجي الأعظم، وهي غير مرتبطة تساهميا إلى ببتيدة وزنها الجزيئي ١٢ كيلو دالتون (KD)، وهي الجلوبيولين الدقيق بيتا- ٢ β_2 - microglobulin (الشكل رقم ٢٩ , ٣). ويوجد هذا البروتين الكري globular المكون بهاتين الببتيدتين، فعليا على سطح كل الخلايا ذات النواة لدى الإنسان. ويكون الجلوبيولين الدقيق بيتا ٢ مطلوبا من أجل تجهيز processing والتعبير عن الجزيئات المشَفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم على غشاء الخلية. وللجزيء الكامل أربعة تراكيب أساسية خارج خلوية، ثلاثة تكونت



شكل رقم (٣,٢٩). تركيب جزيئات قسم ١ وقسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC. تمثيلات بيانيه في (أ) جزيئات قسم ١ و (ب) جزيئات قسم ٢ كما وجدت في الغشاء البلازمي. إذ تنطوي البروتينات السكرية المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى ثلاثة تكوينات رئيسية كرية (ألفا ١ وألفا ٢ وألفا ٣) ممسوكة في موضعها بروابط ثنائي الكبريت وبتفاعلات غير تساهمية. وتوجد هذه التكوينات الرئيسية الكرية على السطح الخارجي للخلية. كما يوجد ذيل سيتوبلازمي قصير وجزء عابر للغشاء. ويرتبط الجلوبيولين الدقيق - بيتا ٢إم (β 2m) غير تساهميا مع التكوين الرئيسي ألفا ٣. ويتكون جزيء قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم من ببتيدتين متشاركتين غير تساهميا هما ألفا وبيتا. وتتكون كل ببتيدة من تكونين رئيسيين خارج خلويين وجزء عابر للغشاء وذيل سيتوبلازمي. ويحتوي كلا الجزيئين على مكونات كربوهيدراتية مرسومة depicted على شكل دوائر سوداء. وقد بين تصوير الأشعة السينية للبلورات X- ray crystallography أنه يوجد شق ارتباط الأنتيجين antigen - binding cleft الذي يتكون بواسطة التكوينين الأساسيين ألفا ١ وألفا ٢ (*) . وقد استنتج inferred شقا مماثلا على جزيئات قسم ٢ وذلك من مقارنات التتابع.

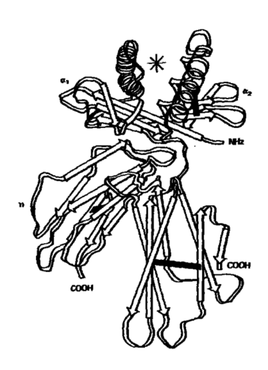
بمعقد التوافق النسيجي الأعظم المشَفرة لسلسلة ألفا، أو السلسلة الثقيلة وواحد بواسطة الجلوبيولين الدقيق من نحو ٣٠ حمضًا أمينيًا وذيلا سيتوبلازميا. وقد نشر چوركمان وزملاؤه Bjorkman and colleagues في أواخر ١٩٨٠ التركيب البلوري لجزء قسم ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم. ومن هذه الدراسات وغيرها تم توضيح التركيب الرابعى tertiary لجزئ قسم ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ٣٠, ٣).

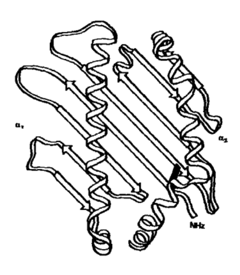
وللجزء الخارج خلوي منطقة تشبه الجلوبيولين المناعي تتكون من التكوين الرئيسي ألفا ٣ (α3)، والجلوبيولين الدقيق بيتا ٢ ومنطقة ربط الببتيدة المكونة بواسطة التكوينين الرئيسيين ألفا ١ وألفا ٢. وتنطوى الهياكل عديدة الببتيد للتكوينات الرئيسية الفا - ٢ بطريقة ما بحيث أنها تُكَوِن رصيفا platform من صفيحة بيتا المطوية المدعمة لشق ربط الببتيدة. وتتكون جوانب هذا الشق بواسطة حلزونين ألفا (α helices) واحد من ألفا - ١، وثان من ألفا - ٢. وداخل هذا الشق تُعَلَّق قطع الأنتيچين وتقدم لخلايا-ت.

وتتكون جزيئات قسم ٢ من معقد التوافق النسيجي من سلسلتين من عديد الببتيد (ألفا من ٣٤ كيلو دالتون وبيتا من ٢٨ كيلو دالتون) ممسوكتين معا بتفاعلات غير تساهمية (الشكل رقم ٢٩ , ٣). ولها توزيع خلوي محدود جدًا، إذ تكون مقصورة فقط لسطح خلايا معينة من النظام المناعي. وفى الإنسان، توجد عادة على الخلايا الليمفاوية - ب واللاقمات الكبيرة ووحيدات الخلية والخلايا الليمفاوية - ت المنشطة. ولكل سلسلة عديد ببتيد تكوينان رئيسان خارج خلويين وجزء عابر للغشاء وذيل سيتوبلازمي. ولم يحصل على جزيئات قسم ٢ من معقد التوافق النسيجي متبلورة، ولكن يعتقد من تشابهها في تتابع الحمض الأميني مع قسم ١ بأن لها تركيبا رابعا مماثلا.

تنظيم الچين Gene Organization

توجد الچينات التي تشفر code لأنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) على ذراع قصير من كروموزوم ٦. وتترتب فوق منطقة بين ٢٠٠٠ كيلو و ٤٠٠٠ كيلو من أزواج القواعد المحتوية على ح ن د كاف لما يزيد على ٢٠٠ چين. وتوجد چينات معقد التوافق النسيجي الأعظم خلال مناطق تعــــرف بـ أ، ب، جـ، د (الشكل





شكل رقم (٣٠,٣). التركيب الرابعي لجزيئات قسم ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم terteriary structure of MHC class Imolecules . تم بيان نمط الطي البيتيدي من دراسات تصوير الأشعة السينية لبلورات جزيء قسم -١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم المشطور بالإنزيمات من سطح الخلية. (أعلى) منظر جانبي به يكون الجزء الأقرب من الغشاء نحو القاع. ويتوضع شق ببتيدة الارتباط (*) المكون من حلزونات helices ألفا (لفات) على رصيف صفيحة بيتا المطوية pleated (الأسهم) (القاع) منظر قمي ينظر لأسفل على شق ببتيدة الارتباط. وممثلة الروابط ثنائية الكبريت بالخطوط السوداء المصمته (بتصرف من تصريح من چور كمان بي جين وشركاه

Bjorkman PJ . et al., 1987 . *Nature* . 329 : 506 - 512 Macmillan Magazines Ltd.

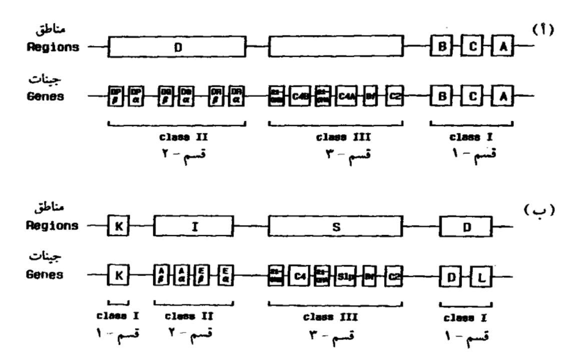
رقم ٣١, ٣). فالچين الخاص بمعقد التوافق النسيجي قسم ١ الذي يشفر للسلسلة الثقيلة يوجد في مناطق أ، ب، جـ، على حين يشفر للجلوبيولين الدقيق بيتا ٢ في مكان آخر في المورث genome . وتوجد الچينات التي تشفر لجزيئات قسم ٢ خلال منطقة د. ويوجد ثلاثة جزيئات من قسم ٢ هي DR , DQ , DP. وتشفر چينات قسم ٣ لعدد من مكونات المكمل وجزيئات أخرى التي تتجمع معا في منطقة بين ب، د.

ويحتوي معقد H - 2 على كروموزوم ١٧ على نفس أنواع الچينات، لكنها مرتبة باختلاف قليل. وتوجد چينات قسم - ١ في مناطق D , K اللتان تكونان كلاهما على أقصى طرف في الموقع. وتحتوى منطقة I على الچينات التي تشفر لجزيء قسم ٢ E , A ويشار إليهما أحيانا I - E , I - A). وتعرف أحيانا جزيئات قسم ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم بأنتيچينات آي إيه Ia (أي المرتبطة بالمناعة immune - associated) بسبب أنها تشفر بواسطة منطقة إتش - ٢ - أي H - 2 I . كما توجد أيضا منطقة لدى الفأر تشفر لجزيئات قسم ٣ تعرف بمنطقة إس (S) .

وقد أمكن حديثا تحديد موقع الچينات الخاصة بالجزيئات المسؤولة عن إنتاج ونقل الببتيدات المقدمة بواسطة جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC داخل مناطق قسم ٢ من MHC للإنسان والفأر. كما توجد چينات أخرى داخل MHC أغلبها لا دخل لها بدفاعات العائل. وتوجد استثناء من ذلك الچينات الخاصة بنوعي عامل تقرح السرطان وبروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins ولم تعمل خرائط لكل معقد التوافق النسيجي الأعظم، وتوجد احتمالية قوية على أن عددا من الچينات الأخرى تتمركز في هذه المساحة.

الوظيفة Function

يوجد عدد مختلف من جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسمي ١ و ٢ ولتلك الجزيئات الخاصة بكل قسم تركيب أساسي مشابه. ومع ذلك فيمكن اكتشاف اختلافات تركيبية دقيقة في التكوينات الأساسية ألفا - ١ وألفا - ٢ من جزيئات قسم - ١ وفى التكوينات الرئيسية ألفا - ١ وبيتا - ١ من جزيئات قسم - ٢ . وترجع التباينات الموجودة إلى اختلاف في تتابع الحمض الأميني، ويمكن كشفها مصليا. وسوف تعطي



شكل رقم (٣١,٣). خريطة جينية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم major histocompatibility complex gene map . خريطة (أ) لمعقد التوافق النسيجي للإنسان (MHC (= HLA و(ب) للفئران MHC (= H2). وتحتوي كل منطقة على عدد من الجينات التي تنتج عديدات الببتيد من قسم معين. (أ) توجد جينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة (أ) (HLA) على كروموزوم ٦ . وتشفر لعديدات الببتيد للسلسلة الثقيلة قسم ١ بواسطة جينات موجودة في مناطق أ، ب، جـ. وتحتوي المنطقة د على الجينات التي تنتج كلا السلسلتين من جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسمي ١ , ٢، DP , DQ, HLA و DR . ولا يوجد اختصار معين بالحروف لمنطقة HLA المشفرة لجزيئات قسم ٣. وتتضمن جينات قسم ٣ تلك الخاصة بمكونات المكمل C4 وعامل C2 , (Bf) B وكذلك أيضا صورتي انزيم السيتوكروم cytochrome: (21 - OH) 21- hydrolase P_{450} ، (ب) ويوجد معقد H - 2 على كروموزوم ١٧ . ويحتوي الموضعان المنفصلان من قسم ١ (D , K) على ثلاثة جينات هي K ، D ، L . وتحتوي منطقة الجينات قسم ٢ التي تشفر لكلا سلسلتي الجزيئات قسم ٢ E , A . وتوجد جينات قسم ٣ في منطقة ٢ والتي تشمل Slp بالإضافة لتلك الموجودة لدى الإنسان. و Slp عبارة عن بروتين مرتبط بالجنس Sex - linked غير معروف الوظيفة والذي يوجد فقط لدى سلالات معينة من ذكور الفئران. وفي كلا النوعين وجدت جينات كاذبة pseudogenes في مناطق كل من قسمي ١ و ٢ . علاوة على ذلك، فإن الجينات المشفرة لعاملي تقرح السرطان tumor necrosis factor بين مناطق قسمي ٣ و ١ . وتوجد عند الطرف ٣ من المعقد منطقة تحتوي على جينات تشبه قسم ١ تعرف لدى الفأر باسم Qa (غير مبينه). وهناك يظهر عدد من هذه الجينات (على الأقل ٢٠ عند الفأر) لكن قلة فقط التي تعطي منتجا. ومن غير المعروف وظيفة هذه الجزيئات.

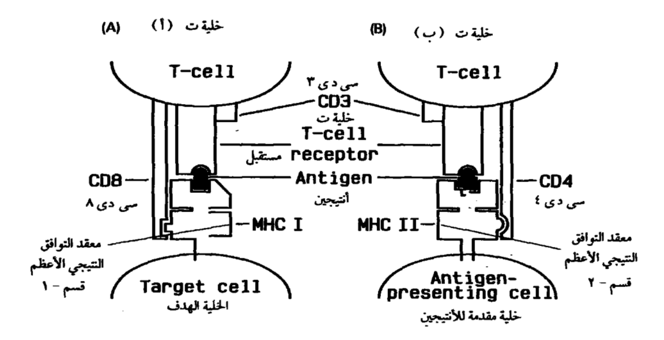
البقايا الكيميائية residues المتغيرة أشكالا ثلاثية البعد three - dimensional على جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم. وحيث إن أغلب البقايا الكيميائية المسؤولة تُكَوِّن جزء ١ من شق ببتيدة الارتباط فإن هذا سوف يؤثر في الطريقة التي ترتبط بها قطع الأنتيچين مع جزيء معقد التوافق النسيجي، بمعنى أن الجزيئات المختلفة لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، سوف ترتبط ببتيدات مختلفة.

وتوجد هذه الاختلافات، ليس فقط بين مختلف جزيئات قسمي ١ و ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم للفرد، ولكن أيضا بين نفس الجزيئات في أفراد مختلفة. ولذا يمكن التعرف إلى أشكال عديدة مختلفة من هذه الجزيئات في عشيرة والتي تكون عالية **التغير الشكلي** polymorphic. ولذا فإنه من غير المرجح عاليا على أن فردين سوف يكون لديهما بالضبط نفس أنتيچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم. ويمكن إعطاء جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم لفرد معين، لمجموعته الصبغية الأحادية haplotype علامات designations باستخدام كواشف تنويع الأنسجة tissue typing وبذا فإن كل كروموزوم لأي فرد سوف يكون لديه الچينات التي تشفر لجزيء DR , DQ , DP , C , B , A. وچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم تشاركية السيادة Co - dominant لهذا فإن نواتج كلا البديلين alleles تكون معبرة على سطح الخلية. وتبعا لذلك، فإن كل الخلايا ذات النواة في الجسم سوف تعبر نسخـــا متعــددة من الجزيئات اثنين HLA -A، واثنين HLA - B واثنين HLA - C. وسوف يوجد على بعض الخلايا أيضا جزيئات HLA-DP DR DP التي كانت موروثة من كلا الأبوين. ويعود تعدد شكل الخرائط أساسا إلى التكوينات الأساسية ألفا - ١ وألفا - ٢ من جزيئات قسم - ١ من معقد التوافق النسيجي وإلى التكوينات الأساسية ألفا - ١ وبيتا - ٢ من قسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم. وتكون باقي الجزيئات محافظة conserved. وحيث إن CD8 , CD4 تكون وحيدة الشكل monomorphic فإنه من المرجح أنها ترتبط بالمناطق المحافظة. ويقترح الدليل التجريبي أن CD8 يرتبط على التكوين الأساسي ألفا - ٣ من جزيئات قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم و CD4 لموقع التكوينات الأساسية ألفا - ٢ - وبيتا - ٢ من جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

وتعتبر أنتيچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم أساسية، للتعرف المناعي immune recognition بواسطة الخلايا الليمفاوية – ت والتى تكون قادرة فقط على الارتباط بالأنتيچينات، عندما تشبك مع هذه الجزيئات. وتكون أنتيچينات مختلف أقسام معقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولة في التحديد restriction لمختلف أنواع وتحت مجموعات خلية –ت. وتتعرف الخلايا الليمفاوية ت، والتى تمتلك جزيئات CD4 إلى سطوحها، على الأنتيچين بالاشتراك مع جزيئات قسم – ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، على حين تتحدد تلك الخلايا التي تمتـلك جزيئات CD8 بجزيئات قسم – ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

وتقوم تحت مجموعات subsets الخلايا الليمفاوية – ت بأداء مختلف الوظائف، ولكن تقسيم العمل ليس مطلقا. والشيء المشترك بينها هو أنها تتعرف، من خلال مستقبلها المعقد لخلايا – ت (TCR , CD8 , CD4 , CD3) ، إلى قطع الأنتيچين بالمشاركة مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ٣٢ , ٣). وبمصطلحات عامة، فإن الخلايا موجبة CD4 تنتج الليمفوكاينات، التي تستحث وتدعم إنتاج خلايا الجهاز المناعي، على حين أن الخلايا الموجبة CD8 تكون متورطة في تدمير الخلايا المصابة بالڤيروسات. وتعد أنتيچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولة عن جعل العمليات أكثر كفاءة. وهى ترشد الخلايا الليمفاوية – ت لسطح الخلية الهدف، حيث تقوم بوظائفها بكفاءة. أكبر.

وتتكاثر الفيروسات داخل خلايا العائل، وتصبح أثناء هذه العملية قطعا من البروتينات الفيروسية شابكة مع جزيئات قسم – ١ التوافق النسيجي الأعظم. وبعدئذ تنقل هذه المعقدات لسطح الخلية المصابة. وتتعرف خلية – ت CD 8 إلى هذا المعقد، وتدمر الخلايا المصابة من قبل أن تتمكن من تحرير خلفة progeny الڤيروس. وإذا استطاعت خلية – ت أن ترتبط ببروتينات كاملة intact، ليست شابكة مع منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم، عندئذ يمكن أن يرتبط الڤيروس الحر، وسوف يتثبط استبعاد الخلية المصابة، والعدد الضخم من الڤيروسات التي تنتجها. وبذا يكون التعرف المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم لقطع الببتيد مسؤولاً عن توجية الخلايا الفعالة effector للأهداف المصابة. وتكون لهذه الخلايا السامة cytotoxic أيضاً القدرة على تدمير أنسجة الأعضاء المزروعة grafts من ما نحين غير متوافقين incompatible .



شكل رقم (٣,٣٢). الجزيئات المسؤولة عن التعرف إلى خلية - ت molecules involved in - T-cell recognition تتعرف خلية - ت فقط إلى الأنتيچين المشبوك بمنتجات من معقد التوافق النسيجي الأعظم بمعنى تعرف محدد restricted recognition بمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC . وعادة يكسر الأنتيچين إلى قطع صغيرة ، تصبح مشبوكة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم. ويفرض نوع الأنتيچين والطريق التي يدخل بها للخلية، ما إذا كان سيشبك مع قسم - ١ أو قسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي، الأعظم (أ). ويتم التعرف إلى قطع الأنتيچين التي تشبك بجزيئات قسم ١ بواسطة خلايا - ت التي تمتلك جزيء CD8. ويعتقد أن جزيء CD8 يرتبط مع الأنتيچين المحدد determinant غير متعدد الشكل على جزئي قسم - ١ . ويرتبط مستقبل خلية - ت بالأنتيچين الذي يكون ممسوكا في الشق المتكون من التكوينين الرئيسيين ألفا - ١ وألفا - ٢ في جزيء قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم والجزيء قسم - ١ المعقد التوافق النسيجي الأعظم نفسه. ويولّد تفاعل مستقبل خلية - ت مع الأنتيچين / قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم و CD8 مع جزيء قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، إشارة signal التي من المحتمل أن تنتقل إلى الخلية بمعقد CD3. المشبوك (ب) يتم التعرف إلى قطعة الأنتيچين المشبوكة مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بواسطة خلايا - ت التي تمتلك CD4 على سطوحها. ومرة ثانية يرتبط مستقبل خلية - ت بكل من الأنتيچين وجزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم CD3 المسؤولين عن توصيل الإشارة. وفي كلتا الحالتين سوف تتعرف خلية - ت فقط إلى الأنتيچين الذي يوجد علي سطح خلية، أي حيث توجد جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم.

وتنتج الخلايا موجبة CD4 جزيئات تستحث نمو وتمايزها الخلايا الأخرى. وتعد هذه الجزيئات فعالة جدا على مدى مسافات قصيرة، حيث إنها ستكون أكثر تركيزا وسوف يحدث هذا عندما تنضمان فعلا خليتين مسؤولتين معًا، أو تقتربان معا بشدة. وسوف يزيد بشدة استحثاث خلايا - ت التي تمتلك CD4 بواسطة قطع من الأنتيچين على سطح خلية مستجيبة responsive أو على سطح الخلية بالقرب من الخلية المستجيبة، من فعالية جزيئات الرسول messenger المنتجة بواسطة خلية - ت.

ويؤكد امتلاك أي فرد لعدد من مختلف من جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم ١ , ٢، على أن واحدا من هذه الجزيئات على الأقل سوف يكون قادرا على أن يرتبط ببتيدة من العامل المُعْدى. وبناء عليه فسوف تتولد استجابة مناعية، لإزالة المادة الغريبة وسوف يحمى التعدد الشكلي polymorphism الأنواع، حيث إنه من المرجح على الأقل أن بعض الأفراد من الأنواع species سوف تكون قادرة على الاستجابة لمُمرْض معين.

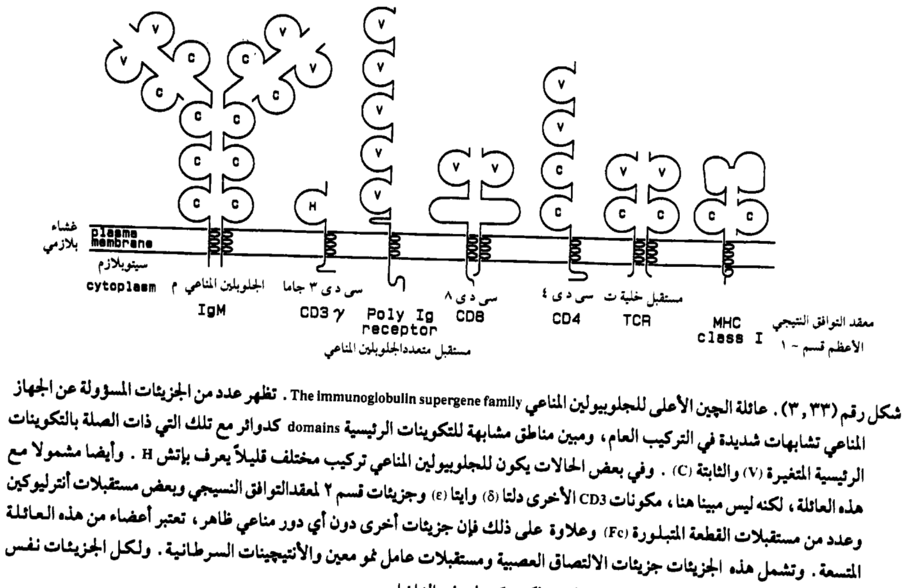
العائلة العليا لچين الجلوبيولين المناعي Immunoglobulin gene superfamily

تشارك العديد من الجزيئات السابق ذكرها في تماثلات تركيبية معينة، وبذلك يعتقد بأنها تطورت من سلف چيني مشترك. كما تطورت جزيئات أخرى للتعرف المناعي وللالتصاق وللارتباط، وكذلك العديد أيضا من خارج الجهاز المناعي، يبدو ظاهريا أنها اشتقت أيضا من هذا المُنشيء precursor. وتعتبر هذه الجزيئات أعضاء في **العائلة العليا للجلوبيولين المناعي** immunoglobulin superfamily وتضم چيناتها **العائلة العليا لچين الجلوبيولين المناعي** immunoglobulin gene superfamily. ويعتبر أفراد العائلة العليا للچين ذات علاقة تطورية، ولذلك فهي تشارك تشابهات تركيبية، لكنها لا تحتاج إلى أن تكون على نفس الكروموزوم، أو أن تؤدي بالضرورة نفس الوظائف. وتمتلك أفراد العائلة العليا للجلوبيولين المناعي واحدا على الأقل من التكوينات الرئيسية للجلوبيولين المناعي، أو وحدة تماثل homology unit ويحتوي أي تكوين أساسي domain للجلوبيولين المناعي ما بين ٧٠ إلى ١١٠ من مكونات الحمض الأميني، التي تتخذ تركيبا

كريا رابعيًا محتويًا على الطيِّ المميِّز للجسم المضاد ومحتويا على صفيحتين بيتا مطويتين pleated ومتوازيتين عكسيا antiparallel ، كما توجد أيضا رابطة ثنائية الكبريت محافظة . ويمكن للتكوينات الرئيسية للجلوبيولين المناعي ، أن تكون مشابهة للتكوينات الأساسية للجلوبيولين المناعي المتغيرة variable أو الثابتة constant التي تختلف في عدد الشرائط strands التي تسبب طي الجلوبيولين المناعي ، وأيضا في طول الغرز التي توصل شرائط بيتا معا . ويوجد نوع ثالث من التكوين الرئيسي ، يسمى H ، ويوجد لدى بعض الأفراد ، وهو أقصر وأكثر تكتلا من النوعين الآخرين .

ويعتبر أغلب أفراد العائلة العليا للجلوبيولين المناعي جزءا متكاملا integral من السكريات البروتينية للغشاء البلازمى ، حيث تكون هي والتكوين الرئيسى للجلوبيولين المناعي في المنطقة الخارج خلوية . كما أنها تمتلك أيضا جزءا عابرا للغشاء محتويا على مكونات من الحمض الأميني كارهة للماء hydrophobic وذيلا سيتوبلازمياً . وكثير من الأفراد أحادية الجزيئات monomers والبعض ثنائي الجزيئات وأخرى تكون أجزاء من معقدات كبيرة (الشكل رقم ٣٣ , ٣) .

ويشارك أفراد العائلة العليا للجلوبيولين المناعي في وظائف متباينة ، قبل عملها كمستقبل للمادة الغريبة في تكوين الغضروف cartilage ولذلك يقترح وجود تنوع في التركيب العام . وتعتبر كل من الجلوبيوليفات المناعية ، ومستقبلات خلية = ت وجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم-١ وقسم-٢ أعضاء في العائلة العليا . كما أن جزيئات أخرى مشاركة مع الجزء المناعي ، مثل سي دي-٤ ، سي دي-٨ وسي دي-٢٨ وسي دي ٣٠ σ&ε تعتبر أيضًا أعضاء . وتشمل العائلة العليا عددًا من جزيئات المستقبل تشارك مع الجهاز المناعي ، مثل المستقبلات العديدة للجلوبيولين المناعيpolyigreccpters ومستقبلات لعوامل معينة لاستحثاث المستعمرات ومستقبلات القطعة المتبلورة في جاما Fc σ ، كما تعد بعض الأعضاء مسؤولية عن تفاعلات الخلية - الخلية في الجهاز العصبي ، مثل التصاق جزئي الخلية العصبية (NCAM) meural cell adhesion molecnle والميلين المرتبط بالبروتين السكري (MAG) myelin associated glycopratein وغيرها ، في نمو الخلية وتمايزها ، مثل مستقبل عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية .



شكل رقم (٣٣ , ٣) . عائلة الجين الأعلى للجلوبيولين المناعي The immunoglobulin supergene family . تظهر عدد من الجزيئات المسؤولة عن الجهاز المناعي تشابهات شديدة في التركيب العام، ومبين مناطق مشابهة للتكوينات الرئيسية domains كدوائر مع تلك التي ذات الصلة بالتكوينات الرئيسية المتغيرة (V) والثابتة (C) . وفي بعض الحالات يكون للجلوبيولين المناعي تركيب مختلف قليلاً يعرف بإتش H . وأيضا مشمولاً مع هذه العائلة، لكنه ليس مبينا هنا، مكونات CD3 الأخرى دلتا (δ) وإيتا (ε) وجزيئات قسم ٢ لمعقدالتوافق النسيجي وبعض مستقبلات أنترليوكين وعدد من مستقبلات القطعة المتبلورة (Fc) وعلاوة على ذلك فإن جزيئات أخرى دون أي دور مناعي ظاهر، تعتبر أعضاء من هذه العائلة المتسعة. وتشمل هذه الجزيئات جزيئات الالتصاق العصبية ومستقبلات عامل نمو معين والأنتيجينات السرطانية. ولكل الجزيئات نفس التوجه orientation في الغشاء حيث يكون الطرف الكربوكسيلي في الداخل.

مراجع مختارة

Allison J.P., Havran W.L. 1991: The immunobiology of T cells with invariant $\gamma\delta$ antigen receptors. Annual Review of Immunology 9: 679-705.

Alzari P.M., Lascombe M-B, Poljak R.J. 1988: Three dimensional structure of antibodies. Annual Review of Immunology 6: 555-580.

Ashwell J.D., Klausner R.D. 1990: Genetic and mutational analysis of the T-cell antigen receptor. Annual Review of Immunology 8: 139-167.

Benoist C, Mathis D. 1990: Regulation of major histocompatibility complex class II genes: X, Y and other letters of the alphabet. Annual Review of Immunology 8: 681-715.

Berck C, Milstein C. 1987: Mutation drift and repertoire shift in the maturation of the immune response. Immunological Review 96: 23-41.

Bierer B.E., Sleckman B.P., Ratnofsky S.E., Burakoff S.J. 1989: The biologic roles of CD2, CD4 and CD8 in T-cell activation. Annual Review of Immunology 7: 579-599.

Bjorkman P.J., Parham P. 1990: Structure, function and diversity of class I major histocompatiblity complex molecules. Annual Review of Biochemistry 59: 253-288.

Bjorkman P.J., Saper M.A., Samraoui B., Bennett W.S., Strominger J.L., Wiley D.C. 1987: Structure of the human class I histocompatiblity antigen, HLA-A2. Nature 329: 506-512.

Blackman M, Kappler J., Marrack P. 1990: The role of the T-cell receptor in positive and negative selection of developing T cells. Science 248: 1335-1341.

Brown J.H., Jardetzky T., Saper m.A., Samraoui B., Bjorkman P.J., Wiley D.C. 1988: A hypothetical model of the foreign antigen binding site of class II histocompatibility molecules. Nature 332: 845-850

Clevers H., Alarcon B., Wileman T., Terhorst C. 1988: The T-cell receptor/CD3 complex : a dynamic protein ensemble. Annual Review of Immunology 6: 629-662.

Davis M.M. 1990: T-cell receptor gene diversity and selection. Annual Review of

Biochemistry 59: 475-496.

David M.M., Bjorkman P.J. 1988: T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. Nature 334: 395-402.

Erlich H.A., Gyllensten U.B. 1991: Shared epitopes among HLA class II alleles: gene conversion, common ancestry and balancing selection. Immunology Today 12: 411-414.

Esser C., Radbruch A. 1990: Immunoglobulin class switching: molecular and cellular analysis. Annual Review of Immunology 8: 717-735.

French D.L., Laskov R., Scharff M.D. 1989: The role of the somatic hypermutation in the generation of antibody diversity. Science 244: 1152-1157.

Hunkapiller T., Hood L. 1989 : Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. Advances in Immunology 44: 1-63.

Lai E., Wilson R.K., Hood L.E. 1989: Physical maps of the mouse and human immunoglobulin-like loci. Advances in Immunology 46: 1-60.

Lawlor D.A., Zemmour J., Ennis P.D., Parham P. 1990: Evolution of class I MHC genes and proteins: from natural selection to thymic selection. Annual Review of Immunology 8: 23-63.

Lopez de Castro J.A. 1989: HLA-B27 and HLA-A2 subtypes: structure, evolution and function. Immunology Today 10: 239-246.

Marrack P., Kappler J.W. 1986: The antigen-specific, major histocompatibility complex-restricted receptor on T-cells. Advances in Immunology 38: 1-30.

Porcelli S., Brenner MB., Band H. 1991: Biology of the human $\gamma\delta$ T-cell receptor. Immunological Reviews 120: 137-183.

Raulet D.H., 1989: The structure, function and molecular genetics of the $\gamma\delta$ T-cell receptor. Annual Review of Immunology 7: 175-207.

Tonegawa S. 1983: Somatic generation of antibody diversity. Nature 302: 575-581.

Trowsdale J., Ragoussis J., Campbell R.D. 1991: Map of the human MHC. Immunology Today 12: 443-446.

Van Regenmortel M.H.V. 1989 : Structural and functional approaches to the study of protein antigenicity. Immunology Today 10: 266-272.

Von Boehmer H., Kisielow P. 1990: Self-nonself discrimination by T-cells. Science 248: 1369-1373.

الفصل الرابع

المناعة المكتسبة
Acquired Immunity

● الأنسجة المسؤولة عن التفاعلات المناعية ● تكشف الجهاز المناعي ● خط سير الخلايا الليمفاوية ● الانتخاب النسيلي ● التنشيط الخلوي ● المناعة السائلية ● المناعة الوسيطة بالخلية ● توليد الاستجابات المناعية ● التحكم في الاستجابات المناعية ● مراجع مختارة.

إن الأحياء الدقيقة التي تتغلب على overcome أو التي تراوغ circumvent آليات الدفاع الطبيعية غير النوعية، أو تلك التي تُعْطى عمدا، مثل التطعيم النشيط active vaccination، تأتي في مواجهة خط الدفاع الثاني للعائل - **المناعة المكتسبة acquired immunity** . ولإعطاء تعبير عن هذا الشكل المكتسب من المناعة، فإنه من الضروري على مولدات الضد (أنتيچينات) الكائن الدقيق الغازي، أن تأتي على اتصال بخلايا الجهاز المناعي (اللاقمات الكبيرة والخلايا الليمفاوية) ومن ثم تبدأ في استجابة مناعية نوعية ضد المادة الغريبة. وتكون الخلايا المستجيبة سابقة التأهيل precommitted بسبب مستقبلات receptors سطوحها، للاستجابة لتكوين فوقي epitope بعينه على سطح مولد الضد. وتأخذ هذه الاستجابة شكلين يتكشفان عادة متوازيين. ويتوقف الجزء الذي يؤديه كلاهما على عدد من العوامل متضمنة طبيعة مولد المضاد، وطريق route الدخول والشخص الذي أصيب وينتج وجود شكلين للمناعة المكتسبة **السائلية humoral والوسيطة بالخلية cell mediated** من وجود قسمين رئيسيين من الخلايا الليمفاوية lymphocytes ؛ خلايا - ب B cells وخلايا - ت T- cells .

وتعتمد المناعة السائلية على ظهور بروتينات سكرية glycoproteins في الدم تعرف بالأجسام المضادة antibodies أو الجلوبيولينات المناعية immunoglobulins. وتنتج هذه المركبات بواسطة خلايا بلازما plasma cells تلك التي تكون قد تكشفت من خلايا - ب، والتي ترتبط combine نوعيا مع مولد الضد الذي استحث إنتاجها. ويمكن أن يؤدي الاتحاد إلى عدد من العواقب consequences. فمثلا قد تصبح جزيئات، أو دقائق مولد الضد الأنتيجين متكتلة clumped أو قد تتعادل neutralized سمومها، وقد تؤخذ بالخلايا المبتلعة وييسر هضمها لاحقا، على حين أن مولدات الضد مثل الخلايا، أو البكتريا، قد تتحلل أيضا نتيجة لتنشيط المكمل.

وإنه من الجدير بالذكر ملاحظة أن استجابة الجسم المضاد، إن هي إلا تفاعل فسيولوجي، نتيجة لدخول مادة غريبة إلى الجسم، بغض النظر عما إذا كانت ضارة أم لا.

وفضلا عن ذلك، فإنه يمكن توليد الأجسام المضادة ضد مولدات الضد الداخلية internal antigens، التي تكون قد تحررت من الأحياء الدقيقة المحطمة، أو التي تنتج أثناء دورتها التكاثرية. وتكون مولدات الضد هذه في الأحياء الدقيقة السليمة، غير معرضة inaccessible للجسم المضاد، الذي بناء على ذلك، لا تستطيع أن تؤدى دورا واقيا. حتى إن الأجسام المضادة الموجهة ضد التراكيب السطحية، يمكن أن تكون غير فعالة ineffective إذا لم ترتبط بمواقع معينة، أو إذا كانت من نوع مناظر isotype لايمكنها أن تؤدي وظيفة فعالة، تمكنها من إزالة مولد الضد. وبناء عليه، فإن وجود أجسام مضادة في أي فرد ضد كائن دقيق، لاتعني بالضرورة أنه منيع immune إذ يجب أن تبين الأجسام المضادة أنها قادرة على معادلة، أو تدمير الكائن المعدي.

وقد أطلق مصطلح المناعة الوسيطة بالخلية cell-mediated أصلا لتصف التفاعلات المحددة localized ضد الكائنات، والتي تكون وسيطة بواسطة خلايا-ت الليمفاوية والمبتلعات، ولا تكون وسيطة بالجسم المضاد. أما الآن فإنها تستخدم لتصف أي استجابة، بحيث يؤدي فيها الجسم المضاد دورا ثانويا subordinate. وتعتمد المناعة الوسيطة بالخلية أساسا على تكشف development خلايا - ت التي تستجيب نوعيا للعامل المستحث، والتي تكون بصفة عامة نشيطة ضد الكائنات الداخل خلوية intracellular. ويمكن أن تتفاعل الخلايا الفعالة effector مباشرة مع الخلايا

المصابة وتدمرها، بمعنى التأثير السام للخلية cytotoxic ، أو تنتج مركبات من شأنها أن تستحث خلايا أخرى، لتدمر الطفيل الداخل خلوي.

ويمكن أن تُكتَسب مناعة نوعية بطريقين رئيسيين: (أ) يمكن أن تستحث بالإصابة الإكلينيكية الظاهرة overt أو بالإصابة الإكلينيكية غير الظاهرة inapparent أو بالتحصين الصناعي المتعمد delibrate artificial immunization وهذه هي **المناعة المكتسبة النشيطة active acquired immunity** والتي تتناقض مع (٢) **المناعة المكتسبة السالبة passive acquired immunity** وهي عبارة عن نقل الأجسام المضادة سابقة التكوين pre - formed إلى فرد غير منيع، وذلك بواسطة الدم، أو مكونات المصل، أو بالخلايا الليمفاوية.

وتقع **المناعة المكتسبة النشيطة actively acquired immunity** الناتجة من العوامل المعدية في مجموعتين عامتين: فبعض الإصابات، مثل الدفتيريا diphtheria والسعال الديكي whooping cough والغدة النكفية mumps تستحث عادة مناعة طويلة الأمد long - lasting. أما غيرها مثل الزكام العادي common cold والإنفلونزا والالتهاب الرئوي بالميكروبات الرئوية pneumococcal pneumonia فإنها تكسب مناعة تبقى لوقت قصير فقط. ويرجع فشل المجموعة الثانية للإصابة في استحثاث مناعة طويلة الأمد بالذات إلى حقيقة تورط أنواع مصلية serotypes مختلفة لنفس نوع الكائن، ومن ثم فإن المناعة ضد نوع مصلي واحد، قد لا تمنع الإصابة بنوع مصلي آخر لنفس الكائن بسبب وجود اختلافات في مولدات الضد على سطوحها.

وتتضمن **المناعة المكتسبة السالبة passively acquired immunity** إعطاء administration الأجسام المضادة المأخوذة من مريض في طور النقاهة convalescent أو من حيوان محصن immunized. ويستخدم مصل النقاهة convalescent serum منذ الوقت الذي يتماثل فيه المريض للشفاء من المرض، مما يعني أنه قد أنتج استجابة فعالة. إن الأجسام المضادة الزائدة في الجهاز الدوري، والتي أعطيت لهؤلاء الذين يمكنهم إنتاجها بنشاط، قد تساعد في تقليص curtail الإصابة، أو في معادلة السم، وبالتالي تخفف من المرض. وللتحصين immunization السالب نتيجة سيئة، إذ إنه يمنح فقط حماية مؤقتة، وإذا استخدم مصل حيوان، فإنه قد يكون عرضة لإثارة استجابة ضد الأجسام المضادة.

وفى مجال الخبرة العملية، فإن التحصين السالب هو الذي استغل exploited بكفاءة أكثر في الوقاية prophylaxis من الإصابات، أو لعلاج الإصابات التي تسببها البكتريا المنتجة للسموم الخارجية exotoxins ، مثل الدفتيريا والتسمم البوتيولي botulism والكـــزاز (تيتانوس) tetanus. فقد استخدم في علاج الالتهاب الرئوي الفصي lobar pneumonia والغانغرينا الغازية gas gangrene حتى تم اكتشاف المضادات الحيوية. ويستخدم مضاد سم antitoxin الكزاز حماية prophylactically في حوادث الجروح، التي قد تتلوث بجراثيم تيتانوس.

وتُنْقل المناعة السالبة إلى الجنين fetus بمرور الأجسام المضادة للأم maternal عبر المشيمة لدى بعض الأنواع، مثل الإنسان والأرنب. وعند أنواع أخرى، مثل الجرذ والكلب، تنتقل الأجسام المضادة الموجودة في لبن السرسوب colostrum عن طريق الأمعاء، وأيضا عبر المشيمة. ولدى حيوانات أخرى خاصة الحَمَل lamb والعجل calf، فإنها تستقبل هذا الشكل من المناعة فقط بواسطة لبن السرسوب. ويستخدم أيضا الجلوبيولين المناعي البشري المتجمع pooled المنتقى purified مصدرًا للجسم المضاد في عدد من الإصابات التي تشمل الحصبة والالتهاب الكبدى المعدي، عندما يعطى أثناء فترة الحضانة، ليحور أو يمنع الهجوم لدى الأفراد الذين لديهم استعداد عال للإصابة. كما يعطى الجلوبيولين المناعي أيضا للمرضى الذين لديهم عجز خِلْقي congenital inability عن صناعة الجلوبيولين المناعي الخاص بهم.

الأنسجة المسؤولة عن التفاعلات المناعية

Tissues Involved in Immune Reactions

لتوليد استجابة مناعية، يجب أن يتفاعل الأنتيچين مع (وأن ينشط عددا من) الخلايا المختلفة. وعلاوة على ذلك، فإن هذه الخلايا يجب أن تتفاعل مع بعضها بعضًا. وتنتظم الخلايا المسؤولة عن الاستجابات المناعية في الأنسجة tissues والأعضاء organs وذلك من أجل أن تستطيع هذه التفاعلات الخلوية المعقدة، أن تحدث بكفاءة أكثر. ويطلق على هذه التراكيب كلها معا **الجهاز الليمفي lymphoid system** وتضم الخلايا الليمفاوية lymphocytes والخلايا الطلائية والحشوية epithelial and stromal cells التي تترتب في

أعضاء محفظية capsulated متباعدة discrete ، أو في تراكمات accumulations من النسيج الليمفي المنتشر diffuse . وتحتوي الأعضاء الليمفاوية على خلايا ليمفاوية، عند أطوار مختلفة من التكشف، وتقسم إلى أعضاء ليمفية ابتدائية وثانوية .

الأعضاء الليمفية الابتدائية Primary lymphoid organs

تعتبر الأعضاء الليمفية الابتدائية المواقع العظمى لتولد الخلايا الليمفاوية lymphopoiesis . فهنا تتكشف الخلايا الليمفاوية من خلايا ليمفية مولدة lymphoid progenitor ، وتتكاثر proliferate وتنضج إلى خلايا وظيفية فعالة functional effector. ففي الثدييات، تتكشف الخلايا الليمفاوية – ت T - lymphocytes في الغدة الزعترية thymus والخلايا الليمفاوية – ب B- lymphocytes في نخاع العظام (والكبد الجنيني) . وفي الأعضاء الليمفية الابتدائية، تكتسب الخلايا الليمفاوية متنوعا repertoire من المستقبلات لكي تتلاءم cope مع التحديات الأنتيجينية، التي يستقبلها الفرد طوال حياته . وكذلك القدرة على التفريق بين الذات وغير الذات، فتكتسب أيضًا في هذه الأنسجة .

الغدة الزعترية Thymus

تنشأ الغدة الزعترية في الثدييات من البشرة الداخليـــــة (إندودرم endoderm) للجيب الثالث، أو الرابع البلعومي، وهو النسيج الذي يمكن فيه التعرف لأول مرة إلى الخلايا الليمفاوية . وتزداد الغدة الزعترية في الحجم حتى البلوغ puberty ثم بعدها تتناقص atrophies ببطء، على الرغم من أنه لايزال يمكن التعرف إليها لدى الكبار . وخلايا الغدة الزعترية ثلاث أنواع رئيسية هي : الخلايا الثيموسية thymocytes التي تكون مماثلة شكليا لخلايا الدم الليمفاوية، والخلايا المبتلعة الشبكية phagocytic reticulum والخلايا الطلائية الشبكية reticular epithelial. وتنتظم الغدة الزعترية في قشرة cortex خارجية، والتي توجد فيها الخلايا الثيموسية غير الناضجة المنقسمة proliferating ومن نخاع medulla داخلي وهو يحتوي على أغلب الخلايا الناضجة . وتوجد الخلايا المتشعبة interdigitating عن أصل نخاع العظام bone marrow في النسيج الضام connective خاصة في النخاع . وتكون هذه الخلايا غنية في جزيئات قسم – ٢ لمعقد التوافق النسيجي

الأعظم، وربما تكون مسؤولة تعليم education الغدة الزعترية، عندما تتعلم الخلايا الثيموسية، كيف تتعرف إلى أنتيچينات الذات. إنه هنا إنما يتولد متنوع repertoire الخلايا - ت ويهاجر مُنشيء النسيج الليمفاوي lymphoid progenitor المنتج في نخاع العظام إلى الغدة الزعترية، ليبدأ في التكشف إلى خلايا ثيموسية تحت تأثير البيئة الزعترية. وتحدث إعادة ترتيبات rearraangements لـ ح ن د (DNA) مؤدية لتكوين مستقبل أنتيچين خلية - ت والتعبير عن العلامات markers الأخرى لخلية - ت مثل CD8,CD4 و CD2 . ولا تترك أبدا الغالبية العظمى لخلايا - ت التي تتكشف في الغدة الزعترية هذا العضو. وقد كان يعتقد بأن هذه الخلايا، إنما تمثل تلك الخلايا التي لاتكون قادرة على التفاعل بطريقة صحيحة، مع أنتيچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم، وهو النشاط الأساسي من أجل أداء وظيفتها بطريقة صحيحة. وتترك خلايا - ت الغدة الزعترية عن طريق ما بعد الشعيرات الوريدية post capillary venules عند وصلة القشرة بالنخاع cortico - medullary junction تهاجر بعدها بواسطة الدم إلى مناطق نوعية من الأعضاء الليمفاوية الثانوية.

نخاع العظام Bone marrow

يعتبر نخاع العظام، مصدر كل أنواع خلايا الدم ويمد بالبيئة الدقيقة microenvironment لتدعيم تكشف الخلايا الليمفاوية-ب غير المعتمد على الأنتيچين من خلايا المنشئ. ويعاد ترتيب چينات الجلوبيولين المناعي أثناء تكشف الخلية، ثم تترك الخلية - ب الناضجة نخاع العظام، ومعها مستقبل للأنتيچين antigen receptor (الجلوبيولين المناعي الموجود بالغشاء) الذي يكون جاهزا للاستجابة ضد الأنتيچين إذا دعت الضرورة.

الأعضاء الليمفاوية الثانوية Secondary lymphoid organs

تخلق الأعضاء الليمفاوية الثانوية بيئة، يمكن فيها للخلايا الليمفاوية أن تتفاعل مع بعضها بعضًا ومع الأنتيچين، و بعد ذلك تنشر الخلايا الفعالة effector والمركبات المتولدة. وتشمل الأعضاء الليمفاوية الثانوية: العقد الليمفاوية lymph nodes والطحال

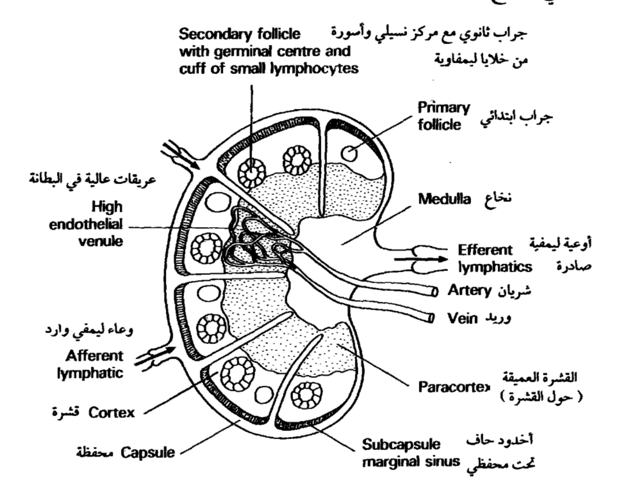
spleen والنسيج الليمفاوي المرتبط بالأغشية المخاطية mucosal - associated lymphoid tissue (مالت MALT)، مثل اللوز tonsils ولطخات باير Peyer's patches في المعى . ولهذه الأعضاء تركيب مميز، يرتبط بالوظيفة التي تؤديها، مع وجود مساحات تتكون أساسا من خلايا - ب وأخرى من خلايا - ت .

العقد الليمفاوية Lymph nodes

العقد الليمفاوية للإنسان عبارة عن أعضاء مستديرة أوقد تبدو في شكل بذرة الفاصوليا bean قطرها ١ - ٢٥ مم، وتوجد في أماكن استراتيجية لترشح filter الأنتيچينات (الأجسام الغريبة) من الأنسجة، وتنساب سوائل الأنسجة المجمعة من الأطراف والأعضاء إلى الأوعية الليمفاوية lymphatics خلال العقد الليمفاوية في طريقها إلى الأوعية الليمفاوية الرئيسية للرقبة، ثم تتحد مع الدوران الوريدى venous circulation .

وتحاط العقد الليمفاوية بمحفظة كولاجينية collagenous capsule مع امتدادات أنبوبية trabeculae تمتد قطريا من الأخدود الحافي تحت المحفظيsubcapsular marginal sinus خلال القشرة إلى النخاع (الشكل رقم ١ , ٤) . وتتكون أنسجة الغدة gland من شبكة من الخلايا المتشابكة reticular التي تنطمر فيها أعداد كبيرة من الخلايا الليمفاوية . وتوجد خلايا - ب أساسا في القشرة، حيث تتجمع في العقيدات nodules أو الجرابيات follicles . وفي عقدة غير مستحثة تنتظم خلايا - ب في جراب follicle ابتدائي الذي يتكشف إلى جراب ثانوي به مركز نسيلي، وذلك عندما تستحث بواسطة أنتيچين . وتحتوي المراكز النسيلية (الأمية) germinal centeres على خلايا - ب متكاثرة بنشاط، علاوة على الخلايا الجرابية العصبية المتفرعة follicular dendritic واللاقمات الكبيرة التي تكون مسؤولة عن تقديم الأنتيچين . وتعتبر تحت القشرة (القشرة العميقة) paracortex مي المنطقة الرئيسية لخلية - ت والتي تحتوي أيضا على عديد من الخلايا المقدمة للأنتيچين (الخلايا داخلية التشعيب interdigitating) . وعلى الرغم من أن معظم الخلايا الليمفية توجد في القشرة وفي القشرة العميقة، إلا أن بعضها يكون أشرطة strands متصلة ببعضها بعضًا interconnecting في النخاع تسمى الحبال النخاعية medullary cords . وتوجد معظم

خلايا البلازما plasma cells في التجاويف النخاعية، التي تتكون بين الحبال النخاعية. وتوجد اللاقمات الكبيرة في كل أنحاء الغدة، وكثير منها توجد على امتداد التجاويف خاصة في النخاع.



شكل رقم (١ , ٤). رسم تخطيطي لعقدة ليمفاوية نشيطة مناعيا. تمر الخلايا والأنتيجينات من النسيج المجاور إلى الأخدود الحافي تحت المحفظي عن طريق الأوعية الليمفية الواردة. ويمكن أن يؤخذ الأنتيجين بواسطة الخلايا المبتلعة التي تبطن هذه الأخاديد. وتعد خلايا – ب سائدة في القشرة. توجد خلايا – ب – غير المستحثة كجراب ابتدائي، على حين توجد خلايا – ب المستحثة بالأنتيجين والمتكاثرة داخل المركز النسيلي من الجيب الثانوي. وتحتوي القشرة العميقة paracortex أساسا على خلايا –ت، كثير منها تكون على ارتباط وثيق مع الخلايا داخلية التشعيب interdigitating. ويمكن للخلايا الليمفاوية أن تدخل العقدة من الدوران circulation من خلال عريقات venules عالية في البطانة الداخلية. ويحتوي النخاع على كل من خلايا – ت و – ب وأغلب خلايا البلازما. والخلايا التي تدخل العقدة يمكنها أن تتركها فقط من الأوعية الليمفاوية الصادرة efferent lymphatics.

وتدخل الخلايا إلى العقدة الليمفاوية بطريقتين :

١ - عن طريق الأوعية الليمفاوية الواردة afferent lymphatics التي تحضر الخلايا من تجاويف الجسم، أو من العقد الليمفاوية الأخرى، أو ٢ - من الدم. وتترك الخلايا الليمفاوية الأوعية الدموية بالمرور من خلال خلايا متخصصة، تعرف **بالجدار العالي للبطانة الداخلية high wall endothelium**، والذي يوجد في الوريد الصغير الذي يلي الشعيرات post - capillary venule. وهذه الأوعية الصغيرة العالية للبطانة الداخلية high endothelial venules (HEV) توجد بصفة أساسية في القشرة العميقة para cortx مع وجود بعضها في القشرة cortex . ولا يوجد أي منها في النخاع medulla . ويمكن للخلايا أن تترك العقدة الليمفاوية فقط، عن طريق الأوعية الليمفاوية المصدرة efferent lymphatics وفي النهاية تعاود دخول الدم عند القناة الصدرية .

ويحمل أيضا الليمف المورّد afferent lymph الأنتيجينات إلى العقدة الليمفاوية من فراغات الأنسجة المحيطة. وأثناء مرور الأنتيجين المحبب particulate عبر العقدة من الأوعية الليمفاوية الموردة إلى المصدرة، يزال بواسطة مختلف خلايا تقديم الأنتيجين المتخصصة antigen - presenting والخلايا المبتلعة. كما يمكن أيضا للأنتيجين أن يدخل العقدة الليمفاوية المرتبطة فعلا مع هذه الخلايا. ولخلايا لانجرهانز Langerhans من الجلد والخلايا المتشعبة dendritic cells أن تلتقط الأنتيجينات وتنقلها إلى العقدة الليمفاوية الصارفة draining. وبمجرد وجود هذه الخلايا هناك، فإنها تستطيع أن تشرع في استجابة مناعية، بواسطة تقديم الأنتيجين إلى خلايا - ت .

الطحـــال Spleen

•يشبه الطحال العقد الليمفاوية في كونه محوطا بمحفظة، ومقسما بخيوط عرضية trabeculae إلى قواطع توصيل communicating compartments. ويتكون النسيج من : (أ) اللب pulp الأبيض الذي يوجد حول فروع الشريان الطحالي، (ب) اللب الأحمر المكون من الجيوب sinuses الطحالية المملوءة بالدم وبالحبال الطحالية. وتكون الحبال حزما bands من الأنسجة - خلايا شبكية reticulum وخلايا الدم الحمراء erythrocytes وخلايا الليمفاوية وخلايا مبتلعة - ترقد بين الجيوب، التي تكون ذاتها مبطنة بواسطة

الخلايا مبطّنه التجويف sinus - lining cells الممسوكة معا بشبكة من الألياف المعقدة. ويعد اللب الأحمر مسؤولاً أساسا عن تدمير الخلايا الحمراء القديمة.

وتعرف المنطقة المحيطة بالشريان الطحالي، والتي تضم اللب الأبيض باسم الغمد الليمفي حول الشرياني periarteriolar lymphoid sheath (PALS). ويتكون هذا النسيج الليمفي من مساحات من خلايا - ت حول الشرايين (شريان صغير) arteriole والذي توجد فيه خلايا - ت ما بعد هذه المنطقة. وتوجد خلايا - ب إما كجيوب أولية primary follicles غير مستحثة، أو كحبوب ثانوية مستحثة stimulated تحتوي على المراكز الأمية للخلايا. ويوجد أيضا عدد من الخلايا المتخصصة، التي يمكنها أن تعمل كخلايا مقدمة للأنتيجين antigen presenting كما توجد اللاقمات الكبيرة والخلايا الحبيبية المتشبعة dendritic في المراكز الأمية للخلايا. كما يوجد أيضا لاقمات كبيرة في المنطقة الحافية، التي تفصل الغمد الليمفي حول الشرياني عن اللب الأحمر.

ويدخل الدم الأنسجة عن طريق الشعيرات الدموية المتفرعة، وينتهي بعضها في اللب الأبيض وقليل منها في اللب الأحمر، ولكن معظمها يفرغ في المنطقة الحافية. وتدخل الخلايا الليمفاوية إلى الغمد الليمفي حول الشرياني وتخرج منه، عن طريق فروع الشعيرات الدموية في المنطقة الحافية، كما توجد كل من خلايا-ت وخلايا-ب في هذه المنطقة. وفي النهاية يجمع الدم من الجيوب الخارجة الوريدية venous ويصرف في الوريدات venules والأوردة veins بواسطة الوريد الطحالي splenic vein. ويمكن لبعض الخلايا الليمفاوية، وخاصة خلايا البلازما الناضجة، أن تعبر المنطقة الحافية إلى اللب الأحمر، ومن هناك تعود للدوران.

النسيج الليمفي المرتبط بالمخاطيات Mucosal - associated lymphoid tissue .

تحمي المناطق تحت المخاطية submucosa من القنوات المعدية المعوية والتنفسية والبولية التناسلية بالتجمعات المنتشرة dispersed aggregates من النسيج الليمفي غير المحفظي non - encapsulated. ويمد هذا النسيج الليمفي المرتبط بالمخاطيات (MALT) بالحماية، عند فتحة الدخول الرئيسية إلى الجسم ضد الكائنات الدقيقة الغريبة. والخلايا الليمفية إما أن توجد كتجمعات منتشرة، أو أن تنتظم في عقيدات nodules لتحتوي

على المراكز الأمية للخلايا germinal centers. ويضم النسيج الأكثر تنظيما اللوز tonsils والزائدة الدودية appendix ولطخة باير Peyer's patch. وفي المعي يدخل الأنتيچين لطخة باير من خلال خلايا متخصصة (خلايا إم M cells) ويستحث الخلايا الليمفاوية النوعية للأنتيچين. وبعد التنشيط، تدخل هذه الخلايا الأوعية الليمفاوية وتمر إلى الدوران، وتعود للصفيحة الأصلية lamina propria للمعي، حيث تفرز هناك الجلوبيولين المناعي-ا (IgA) الذي يمكن أن ينتقل إلى تجويف المعي، ليمنع استعمار colonization الكائنات الدقيقة. ولهذا يعتبر النسيج الليمفي المرتبط بالمخاطيات مهما في الاستجابة المناعية عند السطوح المخاطية.

تكشف الجهاز المناعي Development of the Immune System

يكون كيس المح yolk sac أثناء التكشف الجنيني embryogenesis هو الموقع الابتدائي لتكشف خلايا الدم haemopoiesis. وبعد ذلك ينتقل تكشف خلايا الدم إلى الكبد الجنيني fetal وأخيرا يكون في نخاع العظام bone marrow. ولدى الحيوان كامل التكشف، يمد نخاع العظام بالخلايا الساقية لتكشف الدم haemopoietic stem cells والتي تشتق منها كل خلايا الدم. ويكون أول طور stage في التمايز differentiation للخلايا الساقية متحكما فيه، بمختلف العوامل المشتقة من الخلايا البيضاء الناضجة، والذي يعطى نوع خلية، يطلق عليها الخلية المنشئة proginetor cell. وتختلف الخلية المنشئة عن الخلايا الساقية في كونها مستجيبة responsive للعوامل الشبيهة بالهرمون والتي تؤدي إلى تكشف المسارات المحددة. وتتضمن العملية توسعا تقدميا وتمايزا غير عكسي. وبناء عليه فبمجرد أن تهب committed to نفسها لمسار معين، فإن الخلايا لا تستطيع أن تنضج إلى نوع خلية آخر. ويغذي seed المنشئ الليمفاوي كل الأعضاء الليمفاوية، حيث تحدث هناك الأطوار الأخيرة من التمايز. ويطلق على هذه الأعضاء الليمفاوية البيئات المستحثة inducing لتكشف خلايا الدم. وتنتج أنواعا معينه بين الخلايا الطلائية epithelial في هذه البيئات الدقيقة microenvironments، وكذلك الخلايا البيضاء الناضجة، عوامل يعتقد بأنها تعمل على الخلايا المنشئة من أجل استحثاث مسار معين للتمايز. وتعرف هذه العوامل متجمعة collectively **بالعوامل مستحثة المستعمرة (CSF)**

colony stimulating factors. وتعمل العوامل مستحثة المستعمرة المختلفة على خلايا نخاع العظام، عند أطوار مختلفة من التكشف، وتوجه تفضيليا preferentially نضج أنواع معينة من الخلايا. وتنتج العديد من هذه المركبات بواسطة الخلايا الليمفاوية – ت والخلايا اللاقمة وحيدة النواة mononuclear phagocytes أثناء استجابة مناعية، أو نتيجة لالتهاب. ويؤدي هذا إلى إنتاج خلايا أكثر في وقت تكون مطلوبة فيه، لتدمر العامل الغريب.

وتعد عملية التمايز عملية مستمرة، بسبب التحول turnover السريع في خلايا الدم. فمثلا، تنتج يوميا لدى الإنسان ١ر٦ × ١٠[٩] من الخلايا المتعادلة neutrophils/ كجم من وزن الجسم. ويوجد قدر كبير من المرونة في هذه العملية، لدرجة أنه يمكن إنتاج أعداد هائلة من الخلايا، وقتما تكون مطلوبة.

وفي الثدييات يعد نخاع العظام، هو البيئة الدقيقة التي تتمايز فيها خلايا – ب من المنشئات الليمفية. إن نحو ٨٠ ٪ من الخلايا الليمفاوية الصغيرة بنخاع العظام من الخط النسيلي lineage لخلايا – ب. وتتجمع في الكبد الجنيني، ونخاع العظام الخلايا الأصولية precursor cells بجوار اللاقمات الكبيرة وخلايا الأرضية stromal cells. ويبدو أن هذه الخلايا تكون ضرورية لتكشف خلية – ب لكن الآليات غير معروفة، وتتكشف الخلايا الليمفاوية – ب دون اتصال contact مع الأنتيجين وتنتقل من المناطق السطحية peripheral لنخاع العظام إلى المركز.

وتحدث هناك إعادة ترتيب rearrangement منظم لقطع چين الجلوبيولين المناعي أثناء تكشف خلية – ب. إذ إن القطع D إلى J للچينات المشفرة coding لمناطق السلسلة الثقيلة، ترتبط معا أولا بواسطة إعادة الترتيب من V - JD. فإذا كان ذلك ناجحا في توليد منتج وظيفي عندئذ، فإنه يمكن أن تنتج السلسلة الثقيلة ميو μ ويسكت silenced چين الكروموزوم الأخر، بمعنى الاستبعاد البديلي allelic exclusion. ولهذا فإن أصول خلايا – ب غير الناضجة سريعة الانقسام، تنتج أولا السلاسل الثقيلة ميو. وتحدث إعادة الترتيب التالى عند مواقع چين كابا κ للسلسلة الخفيفة متبوعا بلامدا λ إذا كانت إعادة ترتيب كابا غير ناجحة. ومرة ثانيه فإن الاستبعاد البديلي يؤكد، بأن سلسلة خفيفة واحدة، تنتج بكل خلية. وتكون الخلية الآن قادرة على إنتاج جزيء الجلوبيولين المناعي

IgM والذي يمكن أن يعبر عنه على سطح خلية - ب غير الناضجة، التي يمكنها الآن أن تترك نخاع العظام، وتدخل في الدوران المحيطي والأنسجة الليمفية. إن إضافة الجلوبيولين المناعي د IgD يعطي علامة بالطور الأخير في عملية التمايز، التي تحدث في غياب الأنتيجين. والجلوبيولين المناعي م IgM والجلوبيولين المناعي د IgD سوف يكون لهما التكوينان الأساسيان المتغيران V domains وبناء عليه نفس التخصصية. وتكون الآن هذه الخلايا الليمفاوية - ب الناضجة مستجيبة للأنتيچين، وأنها سوف تموت في نصف عمر حياة من نحو ٤ أيام إذا لم تصادف الأنتيجين. كما يتميز أيضا تمايز خلية - ب بالاكتساب المطرد progressive acquisition لمختلف جزيئات سطح الخلية. ويتضمن هذا جزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC ومستقبلات القطعة البلورية ومستقبلات المكمل.

والطور النهائي final لنضج خلايا - ب هو التكشف المدفوع بالأنتيچين إلى خلايا البلازما plasma cells المنتجة للجسم المضاد ولخلايا الذاكرة memory. إن خلايا- ب المستحثة بالأنتيجين، بمعنى خلايا - ب - المنشطة، تتكاثر وتتمايز إلى خلايا بلازما. وبمجرد حدوث هذا تكون هناك زيادة مطردة في النسبة المئوية للجسم المضاد المتكون والمفرز secreted وليس المغروز inserted في الغشاء. ويحدث لبعض خلايا - ب المنشطة تحول من قسم لآخر (من الجلوبيولينات المناعية) class switch وتبدأ في إنتاج الأجسام المضادة المناظرة الأخرى other isotypes، ولكن مرة ثانية يكون فيها نفس التكوين الأساسى المتغير V domain. وخلايا - ب المنشطة الأخرى لا تفرز الجسم المضاد، ولكنها تصبح خلايا ذاكرة، التي يمكنها أن تعيش لعدة شهور دون الحاجة لمزيد من استحثاث الأنتيچين. وعند معاودة التعرض reexposure للأنتيچين فإن بعضا من هذه الخلايا يصبح خلايا بلازما، منتجة للجسم المضاد وتصبح الأخرى خلايا ذاكرة. وتفقد خلايا البلازما تامة النضج جلوبيولينها السطحى وأنتيچينـــات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

وتوفر الغدة الزعترية البيئة للخلايا الليمفاوية المشتقة من نخاع العظام، كي تتكشف إلى خلايا ليمفاوية ناضجة. وتوجد الخلايا غير الناضجة immature في القشرة cortex وتمر إلى النخاع medulla حيث تنضج. ويرتبط نضج خلايا - ت أثناء الفترة التي تمضيها

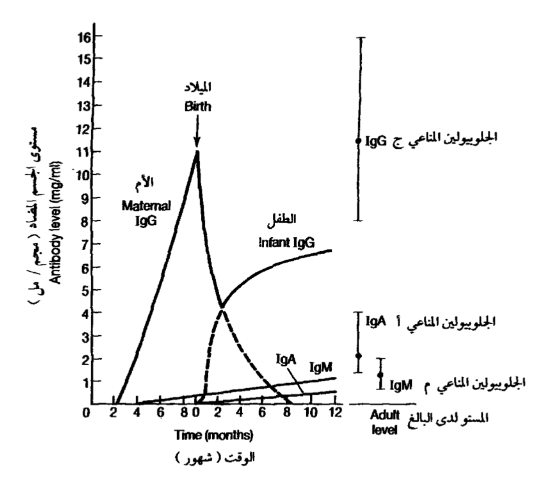
في الغدة الزعترية، بتغيرات في جزيئات سطح الخلية. ويجب أن تكتسب الخلية مستقبلا receptor للأنتيچين مثل سي دي - ٣ (CD 3) أو سي دي - ٤ (CD 4) أو سي دي - ٨ (CD 8) وكذلك أيضًا الجزيئات الأخرى المميزة للخلايا الليمفاوية - ت. ويكشف عن أولى إعادات ترتيب چين خلية - ت في نحو ٨ - ٩ أسابيع من الحمل gestation، لدى البشر، والتي تتضمن چينات جاما γ ودلتا δ. وتنسخ transcribed الچينات معادة الترتيب، وينتج البرونين، بمعنى أن مستقبل خلية ثنائي الجزيء المتباين من جاما ودلتا γδ heterodimer، يعبر عنه على سطح الخلية مشاركة مع عديدات الببتيد سي دي - ٣. ويمكن الكشف عن إعادة ترتيب چين بيتا β عند نحو ١٠ أسابيع من الحمل، متبوعا سريعا بعد ذلك بچينات ألفا α. ويزيد التعبير عن مستقبل ألفا بيتا سريعا (αβ)، كلما تكشف الجنين. وعند الميلاد تكون معظم مستقبلات خلايا- ت: الخلايا الثيموسية thymocytes المعبرة عن سي دي - ٣، قد امتلكت مستقبلات ألفا بيتا. ويوجد دليل قوي، على أن ألفا بيتا وجاما دلتا المنتجة للخلايا الثيموسية تكون عبارة عن خطوط نسيلية lineages منفصلة مع أصل مشترك.

وأصول خلية - ت التي تدخل الغدة الزعترية هي سي دي - ٤ السالبة CD4⁻ وسي دي - ٨ السالبة CD8⁻ ولكنها سريعا ما تبدأ في التعبير عن كلا الجزيئين. وتدخل هذه الخلايا في انقسام خلوي سريع، معطية العديد من الخلايا مما يجعل كلا منها يكتسب مستقبلاً فريدًا لخلية - ت معطية نوعية متميزة للارتباط بالأنتيچين. وتعيد خلايا سي دي - ٤⁺ وسي دي - ٨⁺ ترتيب چيناتها ألفا وبيتا، التي تدخل في عملية انتخابية قبل أن تترك الغدة الزعترية. ويكون ذلك بسبب أن خلايا - ت ألفا وبيتا والتي تترك الغدة الزعترية في شكل سي دي - ٤⁺ أو سي دي - ٨⁺ والتي يجب أن تكون لها القدرة على التعرف إلى قطع الأنتيچين، مشاركة مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، لكنها لا ترتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) الذاتي على الخلايا العادية.

وتنتخب إيجابيا الخلايا الثيموسية سي دي - ٤⁺ وسي دي - ٨⁺ التي تتفاعل مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، على الخلايا الطلائية للغدة الزعترية، عن طريق مستقبلات خلية - ت التي تنتخب إيجابيا لتتمايز إلى سي دي - ٤⁺ وسي دي -

٨⁻ أو سي دي - ٤⁻ وسي دي - ٨⁺ . ويفقد سي دي - ٤ من مستقبل خلية - ت الذي يتفاعل مع معقد التوافق النسيجي قسم - ١ ، وحدوث التفاعل مع قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي ، يؤدي إلى استعادة سي دي - ٤ وفقد سي دي -٨ . أما الخلايا التي لا تتفاعل مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم ، فإنها سوف لا تتكشف إلى أبعد من ذلك وتموت . وينتج هذا الانتخاب الإيجابي خلايا من شأنها ان تتفاعل مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم ، بقوى مختلفة . فتلك التي ترتبط قويا يمكنها أن تسبب التفاعلية الذاتية autoreactivity عندما تترك الغدة الزعترية ، حيث إنها ترتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم ، بغض النظر عن الببتيدة الممسوكة في تجويف الارتباط الببتيدي peptide binding groove . وتتفاعل مستقبلات خلايا - ت أخرى بقوة مع الببتيدات المشتقة من الجزيئات الذاتية ، المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم . وتستبعد هذه الجزيئات ذات المستقبلات عالية الميل high affinity في الغدة الزعترية ، إذا ارتبطت مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الموجودة على الخلايا النخاعية المشتقة من نخاع العظام . وحيث إن الخلايا الليمفاوية - ت التي تترك الغدة الزعترية ، تكون أيضا منتخبة سلبيا . إن الخلايا الثيموسية الوحيدة التي تترك ، هي تلك التي يكون لها مستقبل خلية - ت والتي يحتمل أن ترتبط مع المادة الغريبة المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم الذاتية . بناء عليه فإن الخلايا الليمفاوية - ت الناضجة تكون ذاتية التحديد ، لمعقد التوافق النسيجي الأعظم self MHC restricted ومتحملة لذاتها self tolerant .

ولدى البشر ، يظهر النسيج الليمفي أولا في الغدة الزعترية ، في نحو ٨ أسابيع من بدء الحمل ، وبمرور عشرة أسابيع ، فإنه يمكن بيان بعض وظائف خلية - ت . ويمكن تمييز لطخ باير عند الشهر الخامس وتظهر الخلايا المفرزة للجلوبيولين المناعي في الطحال والعقد الليمفاوية ، بعد نحو ٢٠ أسبوعا . ومنذ هذه الفترة وما تلاها يتخلق الجلوبيولين المناعي م IgM و د IgD بواسطة الجنين (الشكل رقم ٢ , ٤) . وعند الميلاد يصبح تركيز الجلوبيولين المناعي ج IgG في الدم مقارنا بمثيله الموجود بالجهاز الدوري للأم ، وذلك لاستقبال IgG وليس IgM عن طريق المشيمة . ويتزايد معدل تخليق IgM لدى الطفل سريعا خلال الأيام الأولى من الحياة ، ولكنه لايصل إلى مستوياته لدى البالغين ، حتى



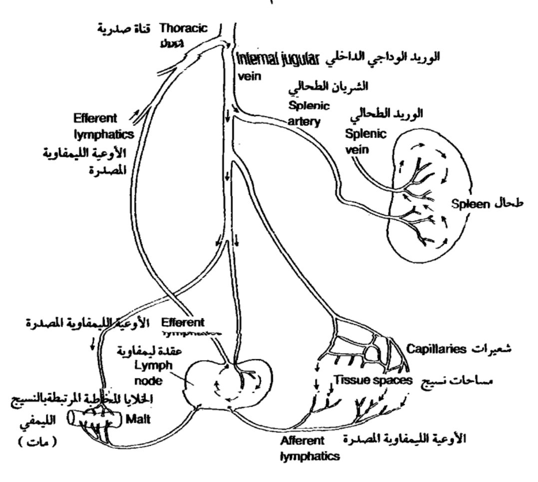
شكل رقم (٢ , ٤). مستويات الجلوبيولين المناعي لدى الجنين والطفل حديث الولادة. لدى الجنين يشتق IgG في المصل فقط من الموجود بالجهاز الدوري للأم، بواسطة عملية وسيطة سلبيا. ويتضمن هذا مستقبلات القطعة المتبلورة Fc التي ترتبط بالجلوبيولين المناعي (IgG) الأموى وتنقله بمتدرج تركيز منخفض إلى الجنين. وعند الميلاد سيكون مستوى IgG هو نفسه كما هو لدى الأم، ولكن هذا الجسم المضاد الأموي يختفي سريعا نتيجة للهدم catabolism الطبيعي، ويختفي كلية بعد نحو ٩ أشهر. ويستطيع الطفل منذ الميلاد أن يخلق IgG الخاص به ولكن عند ١٢ شهراً يصل مستوى المصل إلى نحو ٦٠٪ فقط مما يرى لدى البالغين. ولايمكن للأقسام الأخرى من الجسم المضاد، أن تعبر المشيمة، لذا فإن هذه الموجودة تكون فقط من أصل جنيني. ويمكن للجنين أن ينتج كميات قليلة من IgM أثناء الحمل ويستمر الطفل حديث الولادة في عمل ذلك بعد الميلاد. وسوف يبدأ الطفل في إنتاج الأنواع المناظرة isotypes الأخرى بعد الميلاد. وببلوغ الطفل ١٢ شهرا يصل IgM إلى نحو ٧٥٪ من مستوى البالغ. ويظهر IgA أكثر بطئا ليكون فقط نحو ٢٠٪ من مستوى البالغ، حيث يوجد عند نهاية السنة الأولى من الحياة. ومبين مستوى الأنواع المناظرة العظمى لدى البالغ على أساس متوسط المصل (•) والمستوى العادي.

نحو عام. ويقارن هذا مع الإرتفاع البطئ جدا في الجلوبيولين المناعي (IgG) و (IgA) التي لا تصل إلى مستوياتها لدى البالغين حتى بعد مرور مزيد من بعض الوقت. ولا يصل مستوى IgG في المصل لمستوياته لدى البالغين، حتى السنة الثانية، على حين يستغرق IgA وقتًا أطول. ويوجد هبوط فعلي في مستوى IgG منذ الولادة نتيجة لتحلل الجسم المضاد الأموي مع أولى مستويات IgG الكلي عند نحو ٣ أشهر من العمر. ويتطابق هذا مع العمر المتميز بالاستعداد للإصابة بعدد من الإصابات. ويمكن أن تستحث المناعة الوسيطة بالخلية عند الميلاد، ولكن هذه التفاعلات قد لا تكون في مثل قوتها لدى البالغين.

وتتكشف اللاقمات الكبيرة والخلايا البيضاء المتعادلة من نفس الخلايا المنشئة. ويحدث في كل من نسيلتي وحيدة الخلية/ اللاقمة الكبيرة والمتعادلة اكتسابا متقدما وتعبيرا عن التنافس الوظيفى مع النضج. ولا تصل لدى الطفل حديث الولادة أعداد الخلية المحببة granulocyte ووحيدة الخلية monocyte إلى قوتها الواقية الكاملة، ولكن ذلك يُكْتسب أثناء الأسابيع الأولى من الحياة.

خط سير الخلايا الليمفاوية Lymphocyte Trafficking

تتمايز الخلايا الليمفاوية وتنضج في الأعضاء الليمفية الابتدائية وبعد ذلك تدخل إلى مُجَّمع pool الدم للخلايا الليمفاوية. وتنتج خلايا - ب في نخاع العظام وتنضج هناك قبل أن تنبثق إلى الأعضاء الليمفية الثانوية، عن طريق الدوران circulation (الدم). وترحل أصول precursors خلية - ت من نخاع العظام، وتنضج في الغدة الزعترية من قبل أن ترحل إلى الأعضاء الليمفية الثانوية. وبمجرد أن تكون في الأنسجة الليمفية الثانوية، فإن الخلايا الليمفاوية ببساطة لاتبقى هناك، ولكنها تنتقل من عضو ليمفي إلى آخر عن طريق الدم والأوعية الليمفاوية lymphatics (الشكل رقم ٣ , ٤). وواحدة من المزايا الرئيسية **لإعادة دوران الخلية الليمفاوية lymphocyte recirculation** أنه أثناء دور الإصابة الطبيعية، يُمَكن خط سير الخلايا الليمفاوية المستمر العديد جدا من الخلايا الليمفاوية المختلفة، من أن تكون على صلة in access بالأنتيچين. ويسهل مرور الخلايا الليمفاوية خلال منطقة يكون فيها الأنتيجين متمنطقا localized. ومركزًا على الزوائد



شكل رقم (٣, ٤). إعادة دوران الخلايا الليمفاوية. تكون الخلايا الليمفاوية في الحيوان الناضج؛ في حركة مستمرة بين الدم والأنسجة الليمفية. ويمكن للخلايا الليمفاوية أن تترك الدم وتدخل الأعضاء الليمفية الثانوية مباشرة، أو أن تدخل إلى مساحات الأنسجة tissue spaces وبعد ذلك ترحل عبر الأوعية الليمفاوية الموردة afferent إلى العقدة الليمفاوية الصارفة draining. وتصبح الخلايا الليمفاوية التي تدخل الأعضاء متوطنة resident في مساحات معينة متخصصة، ولكنها في النهاية تعاود الدخول إلى مجرى الدم لتدور ثانية. وتترك الخلايا الليمفاوية الأوعية الدموية من خلال خلايا الجدار العالى لخلايا الطلائيات الداخلية إلى خلف الأوردة الصغيرة الشعرية capillary venules للخلايا المرتبطة بالنسيج الليمفي MALT والعقد الليمفاوية. ويعتقد بأنها تعبر من الشعيرات الدموية أيضا إلى المساحات النسيجية داخل الطبقة الطلائية الداخلية العليا للأوردة الصغيرة. ثم تتجمع هذه الأنسجة الليمفاوية في الليمف والتي تصرف في عقدة ليمفاوية، لتتقابل مع الخلايا التي دخلت مباشرة من الدوران ومن الأنسجة الليمفيه الأخرى. وتترك الخلايا الليمفاوية العقدة بواسطة الأوعية الليمفاوية المصدرة efferent وفي النهاية تعاود الانضمام للدوران الوريدي خلال القناة الصدرية. وتدخل الخلايا الليمفاوية الطحال من الدوران الشرياني أساسًا، إلى منطقة الغمد الليمفي حول الشرياني periarteriolar lymphoid sheath. وترحل خلال المنطقة الحافية marginal zone ذات القنوات المقنطرة bridging channels إلى تجاويف اللب الأحمر وعودة back إلى الدوران الوريدي.

المتشعبة dendritic processes للاقمات الكبيرة، أو التي توجد على سطح الخلايا مقدمة الأنتيچين و استحثاث استجابة مناعية .

ودور آخر محتمل لعملية إعادة الدوران هذه، هو أنه يمكن استخدامه ليملأ ثانية replenish النسيج الليمفي، على سبيل المثال، الطحال الذي يمكن أن يكون قد استنزف depleted بالإصابة، أوبالأشعة السينية أو الجرح trauma. ويوجد دليل مقنع، بأنه يمكن للأنسجة الليمفية أن تستدعي recruit الخلايا الليمفاوية من مجمع الدوران . فإذا ما شعع طحال جرذ rat (عملية توقف الانقسام الخلوي)مباشرة بعد الحقن في الوريد بخلايا الدم الحمراء للغنم، فإن استجابة الجسم المضاد فقط سوف تتأخر قليلا . ومع ذلك، فإذا شعع كل الجسم (كل الخلايا المنقسمة في الجسم سوف تتأثر) ثم حقن بعد تشعيع مبدئي للطحال، فإنه سوف يحدث تثبيطا كاملاً في الاستجابة المضادة لخلية الغنم anti-sheep cell response وبهذا فإنه يبدو من المرجح، بأنه دون التشعيع الكامل للجسم، فإن الطحال المشعع يمكنه أن يستدعى موردا طازجا، من الخلايا الليمفاوية من المجمع الدوار .

وتوجد ثلاث مناطق رئيسية تحدث فيها هجرة، أو نقل للخلايا الليمفاوية من الدم، وهي : العقد الليمفاوية ولطخ باير، والطحال، وأوعية الدم المحيطية . وفي الواقع تمر الخلايا الليمفاوية من الأنسجة الليمفاوية غير المحفظية non-capsulated خلال الخلايا الطلائية الداخلية المكعبية cuboidal endothelial من الوريدات venules التي تعقب الشعيرات الدموية . وهذه الوريدات التي تعقب الشعيرات الدموية، تعد غير عادية في كونها خلايا طلائية داخلية زائدة التغذية hypertrophied ومكعبية في المظهر بالمقارنة بالخلايا الطلائية الداخلية للوريدات العادية، التي تعقب الشعيرات الدموية والتي توجد في أماكن أخرى . وللخلايا الليمفاوية جزيئات التصاق adherence متخصصة، أو توجد بها مستقبلات تتفاعل مع الجزيئات الموجودة علي الخلايا الطلائية الداخلية للوريدات العالية (high endothelial venules (HEV . وتنتقل الخلايا الليمفاوية خلال الخلايا الطلائية الداخلية ذات الجدر walled العالية وتخرج إلى النسيج، أو العضو المحيط . وفي العقد الليمفاوية تعود كل الخلايا الليمفاوية للدوران، بواسطة الأوعية الليمفاوية المصدرة efferent، وتمر عن طريق القناة الصدرية إلى الوريد تحت الترقوي subclavian الأيسر .

وتصل بعض الخلايا الليمفاوية إلى الأوعية الليمفاوية الموردة afferent ؛ وهذا هو الطريق الرئيسى لدخول الأنتيچين.

وتحت الظروف الطبيعية، يوجد انسياب نشيط مستمر من المرور traffic الليمفي خلال العقد الليمفاوية، ولكن عندما يدخل الأنتيچين والخلايا المتفاعلة مع الأنتيچين antigen-reactive يحدث قفل مؤقت للخروج exit. وبناء عليه، فإن الخلايا النوعية للأنتيجين، تستبقى تفضيليا retained preferentially في مصدر صرف العقدة للأنتيجين. ويعد هذا مسؤولاً جزئيًا عن العقد المنتفخة ، التي يمكن أن توجد في بعض الأحيان أثناء أي إصابة.

وتعتبر إعادة دوران الخلايا الليمفاوية مهمة أيضا نظرا لأنه، كما سنرى فيما بعد، فإن عددا من مختلف الخلايا والجزيئات، يجب أن يكون عن قرب وثيق، وبذا يمكن أن تتولد استجابة مناعية. وتتزايد بشدة فرصة حدوث هذا، إذا حدث مجيء مستمر للخلايا معا في الأعضاء المتخصصة، من أجل السماح بحدوث تفاعلات فعالة. ويعد هذا أمرًا مهما خاصة وأن الخلايا الليمفية تكون أحادية التخصص monospecific ؛ بمعنى أنها تتعرف إلى شكل واحد، وأنه يوجد عدد نهائى للخلايا الليمفاوية القادرة على التعرف إلى أي تكوين فوقي epitope معين.

ويوجد الآن دليل على الهجرة غير العشوائية للخلايا الليمفاوية لقواطع compartments معينة ليمفية. فعلى سبيل المثال، تنتقل الخلايا الليمفاوية التي تسكن المعى انتخابيًا عبر الخلايا الطلائية الداخلية لوريدات الأمعاء. ويبدو أن الخلايا الليمفاوية لها جزيئات نوعية على سطوحها، التي تتفاعل تفاضليا مع الخلايا الطلائية الداخلية عالية الجدر في أماكن تشريحية مختلفة. وسوف تستجيب الخلية الليمفاوية التي استحثت مبدئيا في لطخة باير وبالتالي تنتج بعض خلايا الذاكرة. ومن المهم معرفة أن هذه الخلايا سوف تهاجر عائدة للمنطقة، التي قد ينتشر فيها المُمْرِض ثانية. وبناء عليه، فإنها تمتلك المستقبلات التي توجهها تفضيليا إلى النسيج الليَمفي، المرتبط بالخلايا المخاطية.

وليس من الواضح الطرق المحددة لهجرة الخلايا الليمفاوية في دوران الدم المحيطي، ولكن يبدو أن الهجرة تحدث على نطاق أضيق مما يحدث في الأنسجة

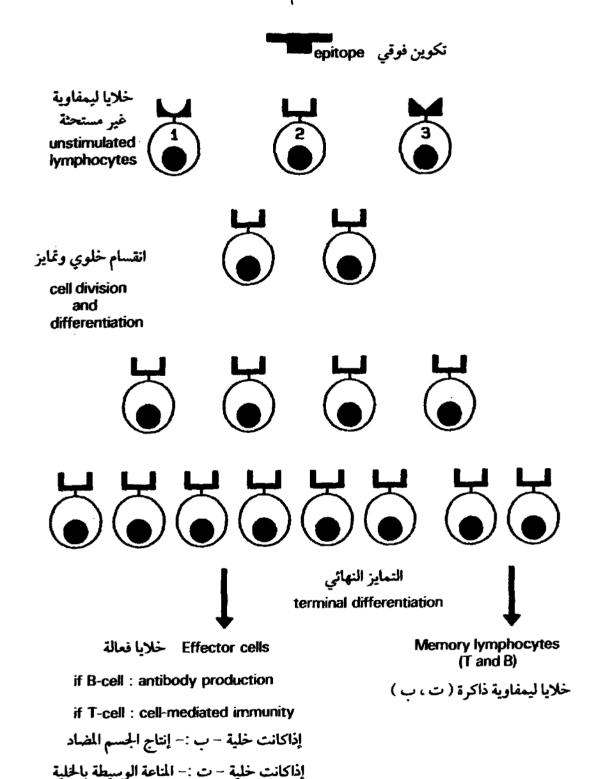
الليمفية، وأنها تحدث بتأكيد كبير عبر جدر الشعيرات الدموية. وسوف يتزايد انسياب الخلايا الليمفاوية من الدوران، إذا كانت، على سبيل المثال، سرطانا حبيبيا (جرانيولوما granuloma) كاستجابة لبعض العوامل الغريبة؛ بعد ذلك يمكن أن تكون الهجرة من الدم إلى الليمف بنفس القدرة في العقد الليمفاوية نفسها.

ويبدو أن الخلايا الليمفاوية في الطحال، تدخل في الغمد الليمفي المحيط بالشريان periarteriolar lymphoid sheath من الدم، مرورا بين الخلايا عن كونه من خلالها، كما هو في الوريدات التي تلي الشعيرات الدموية post capillary venules. وتعاود الخلايا الدخول أخيرا في الدم، من خلال الطحال بدلاً عن أن تتركه عن طريق الأوعية الليمفاوية.

الانتخاب النسيلي Clonal Selection

تكتسب كل من الخلايا الليمفاوية - ت والخلايا الليمفاوية - ب أثناء تكشفهما في الأنسجة الليمفية الابتدائية مستقبلات سطح الخلية cell surface receptors التي تَهَبُ commit أنفسها لتخصصية أنتيجينية مفردة. وبالنسبة لخلايا - ت فإن هذه المستقبلات سوف تبقى هى نفسها لكل حياة الخلايا، لكن الجلوبيولين المناعي السطحي على خلايا - ب يمكنه أن يتحور نتيجة للطفرات الجسدية somatic mutations وينعكس mirrored. هذا في تحور الجسم المضاد الذي تنتجه الخلية عند التعرض لأنتيجينه النوعي. وتنشط الخلايا عندما ترتبط بأنتيجينها النوعي، عندئذ تتكاثر proliferate الخلايا الليمفاوية وتتمايز differentiate وتنضج mature إلى خلايا فعالة effector.

ولكل خلية ليمفاوية منتجة مستقبل فريد unique receptor له القدرة على التعرف إلى تكوين فوقي ذي شكل معين. وحيث إن الجهاز المناعي، يمكنه أن يتعرف نوعيا إلى عدد كبير جدا من الأنتيجينات، فإن هذا يعني أن الخلايا الليمفاوية المتفاعلة لأي أنتيجين معين، تكون فقط نسبة صغيرة من المجمع الكلي total pool. وبناء عليه، فإن الأنتيجين يرتبط بعدد صغير من الخلايا، التي يمكنها أن تتعرف إليه **وينتخبها selects** لتتكاثر (تتضاعف multiply) وتنضج، ولذا تتكون خلايا كافية لتشن mount استجابة مناعية ملائمة (الشكل رقم ٤ , ٤). إن الخلية التي تستجيب لمفجر أنتيجيني antigenic trigger



شكل رقم (٤ , ٤). الانتخاب النسيلي clonal selection. لكل خلية ليمفاوية مستقبل على سطحها، يكون نوعيا لمحدد أنتيجيني مكمل، أو تكويناً فوقيا معينا. وعندما يقدم أنتيچينا، محتويا على هذا التكوين الفوقي، إلى الجسم، عندئذ ينتخب الأنتيچين تلك الخلايا (خلية ٢ في هذا التوضيح) التي يمكنها أن تستجيب له بالارتباط بالمستقبل السطحي. وتستحث الخلايا المنتخبة بهذه الطريقة، لتنقسم وتتمايز إلى خلايا ناضجة فعالة وإلى خلايا ذاكرة أطول عمرا.

وتتكاثر سوف تعطى خليتين بنويتين، لهما تكوين وراثي متطابق، بمعنى: **نسيلة a clone**. ولهذا، فإن هذه الظاهرة تعرف بـ**الانتخاب النسيلي clonal selection**. وكل الخلايا التي لاتتعرف مستقبلاتها إلى الأنتيچين، تترك لتنتظر في حالة عدم استحثاث حتى يصادفها encountered تكوين فوقي يمكنها أن ترتبط به.

ويبدو أن مستقبلات الخلايا الليمفاوية، يمكن أن تخلق في نظام عشوائي، لذا فإنه لايوجد سبب يوضح لماذا لايمكنها أن تتعرف إلى جزيئات الذات. وتعد مشاركة مهمة من الجهاز المناعي، أن يكون قادرا على أن يميز descriminate بين «الذات» "self" و «غير الذات» "non-self" حيث إن الفشل في ألا تعمل كذلك، سوف يؤدي إلى تدمير الذات. ومن وجهة نظر نظرية، فإن الجسم يمكنه أن يعرف فقط ماهي «الذات» وأنه في الأحوال العادية لايتفاعل ضد هذه الجزيئات. وتوجد آليات مختلفة يمكنها أن تعطي هذا التحمل «للذات» self - tolerance وسوف نناقش هذه مؤخرا، لذا فإن أي شيء لايعد من الذات بالنسبة للجهاز المناعي، لابد وأن يكون «غير الذات» ولابد من أن يدمر. ولابد للجسم أن يتحمل أنسجته الخاصة، كما يجب أن يتفاعل بفعالية ضد كل العوامل المُعدّية، إذا كان لابد من تجنب المرض.

التنشيط الخلوي Cellular Activation

عندما يتعرض فرد لأنتيچين، فإن الخلايا التي لها مستقبلات والتي يمكنها أن تتعرف إلى أجزاء من المادة الغريبة تنتخب لتستجيب. ويجب أن تتكاثر الخلايا الليمفاوية -ب وتتمايز إلى خلايا بلازما plasma – منتجة للجسم المضاد وخلايا ذاكرة. وسوف تستحث الخلايا الليمفاوية – ت لتصبح خلايا فعالة effector، يكون بمقدورها مباشرة أن تستبعد المادة الغريبة، أو تنتج جزيئات تساعد خلايا أخرى، لتدمر العامل المُمْرض. إن نوع الاستجابة وقوتها (مناعة أم تحمل)، إذا تولد، سوف يعتمد على عدد من العوامل مشتملة على طبيعة وجرعة وطريق دخول الأنتيچين، وعلى تكوين الأفراد الوراثي وعلى التعرض السابق للأنتيچين.

إن أول مرحلة في إنتاج الخلايا الفعالة والجزيئات، هو تنشيط الخلايا الساكنة resting. وتتضمن هذا تفاعلات خلوية مختلفة مع نضج الاستجابة، مما يؤدي إلى

التآزر coordination والإنتاج الكفء لخلايا - ت الفعالة والجلوبيولين المناعي وخلايا الذاكرة .

تنشيط خلية - ب B-cell activation

إن الارتباط التقاطعي cross-linking لمستقبل الأنتيچين لخلية - ب ، وهو الجلوبيولين المناعي السطحي ، يعد الإطلاق trigger المبدئي للتنشيط . وعند حدوث ذلك ، فإن عددا من المتغيرات الكيموحيوية يحرض عليها instigated مشتملة على استحثاث تحول فوسفاتيديل إينوزيتول phosphatidyl inositol وتحريك أيونات الكالسيوم Ca^{2+} الداخل خلوية . وربما تعمل هذه التغيرات خلال إنزيمات فسفرة البروتين protein kinases التي تسبب تخليق ح ن ر RNA وفي النهاية إنتاج الجلوبيولين المناعي . وفي عدد من الحالات ، يكون ذلك هو كل المطلوب لاستحثاث إنتاج الجسم المضاد . ومع ذلك ، فلغالبية الأنتيچينات ، فإن هذا الارتباط التقاطعي ، لايعد كافيا ويتطلب أيضا جزيئات منتجة بواسطة خلايا - ت .

الأنتيچينات المستقلة عن الغدة الزعترية Thymus-independent antigens

إن عددا من الأنتيچينات ، يستطيع أن يستحث إنتاج الجلوبيولين المناعي النوعي مباشرة . وهذه الأنتيچينات المعتمدة على خلية - ت من نوعين .

ومولدات الانقسام mitogens عبارة عن مواد تسبب انقسام الخلية ، خاصة الخلايا الليمفاوية ، بمعنى : التكاثر proliferation . ولبروتينات سكرية glycoproteins معينة تسمى لكتينات lectins ، مشتقة من بذور النبات ، نشاطا مولدا للانقسام . ولهذه الجزيئات تخصصية للسكريات ، وترتبط بسطح الخلية وسوف تنشط كل الخلايا المستجيبة . وتنشط لكتينات معينة خلايا الجهاز المناعي نوعيا (الجدول رقم ١ , ٤) . وبناء عليه فإن الاستجابة لمولدات الانقسام ستكون عديدة النسائل polyclonal حيث إن الخلايا الليمفاوية التي سوف تنشط ، تكون من نوعيات مختلفة . ويكون لعدد من مولدات الانقسام عند التركيزات العالية القدرة على أن تنشط كل خلايا - ب غير نوعي بغض النظر عن نوعيتها للأنتيچين . أما عند التركيزات المنخفضة ، فإن مولدات الانقسام

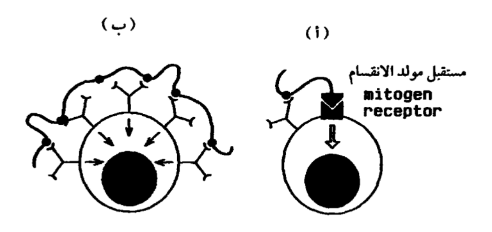
هذه لاتسبب التنشيط متعدد النسائل، لكنها يمكنها أن تؤدي لاستحثاث خلايا - ب النوعية. ويرتبط نوعيا الجلوبيولين المناعي السطحي، بتكوين فوقي على مولد الانقسام، وهذا يزيد التركيز الموضعى للجزء النشيط من الجزيء، الذي يمكنه بعد ذلك أن يتفاعل مع مستقبله، بسبب تنشيط خلية - ب (الشكل رقم ٥ , ٤ ا).

جدول رقم (١ , ٤). مولدات انقسام الخلايا الليمفاوية.

مولد الانقسام	النوعية للسكر	نوع الخلية المنشطة*
mitogen	sugar specificity	
الملزن الدموي النباتي phytohaemagglutinin	سكريات القلة oligosaccharides	الخلية الليمفاوية - ت
كونكانافالين - أ concanovalin A	ألفا - ميثيل - د. مانوز α - methyl - D - mannose	الخلية الليمفاوية - ت
مولد انقسام عنب الديب pokeweed mitogen	إن - أسيتيل جكولوز أمين N - acetylglucosamine	الخلية الليمفاوية - ت و - ب
عديد السكر الدهني lipopoly saccharide	----	الخلية الليمفاوية - ب

* تتباين القدرة على الاستحثاث انتخابيًا بالنسبة للأنواع ومصدر الخلية مما يفترض بأن تحت عشيرة فقط هي التي يكون لها القدرة على الاستجابة لمولد الانقسام.

وتميل جزيئات معينة كبيرة ذات تكوينات فوقية متكررة بانتظام، مثل البوليميرات Polymers من الأحماض الأمينية يمينية النشاط الضوئي D-amino acids والسكريات البسيطة، مثل عديد التسكر النيموكوكي pneumococcal ploysaccharide والدكستران dextran، لأن تثابر لفترات طويلة في الجسم. ويمكن لهذه الجزيئات أن تتفاعل مباشرة مع الجلوبيولين السطحي لخلية - ب. كما أنها يمكن أيضا أن تمسك على سطح لاقمات كبيرة متخصصة، في الأنسجة الليمفية الثانوية وتتفاعل خلايا - ب معها هناك. وتتفاعل التكرارات المتعددة للتكوين الفوقي، مع عدد كبير من جزيئات الجلوبيولين المناعي للسطح، وتكون الإشارة التي تولدت كافية لاستحثاث إنتاج الجسم المضاد (الشكل رقم ٥ , ٤ ب).



شكل رقم (٥ , ٤). تنشيط الخلايا الليمفاوية - ب بالأنتيچينات المعتمدة على خلية - ت. (أ) مولدات الانقسام بتركيز منخفض جدا فلا تنشط خلايا - ب إلى متعدد النسائل، ولكنها تستطيع أن تؤثر في خلايا - ب النوعية. فإذا كان مستقبل الأنتيچين نوعيا لجزء منفصل من مولد الانقسام، بعدئذ، يؤدي هذا إلى تركيز الجزيء على خلية - ب نوعيا عند مستوى يمكنه من إعطاء إشارة عن طريق مستقبل مولد الانقسام. (ب) تميل بعض الأنتيچينات لتكوين جزيئات كبيرة مع تكوينات فوقية متكررة متطابقة. ويمكن لهذه الجزيئات أن تنشط خلايا - ب مباشرة عن طريق الارتباط التقاطعي، مع عدد من مستقبلات الأنتيچين، بمعنى: جلوبيولينات مناعية. ويولد الارتباط التقطاعي إشارة من شأنها أن تسبب تمايز الخلية إلى خلية بلازما منتجة للجلوبيولين المناعي م IgM. وفي كلتا هاتين الحالتين يحدث تنشيط خلية - ب دون الحاجة إلى خلايا - ت وهو بناء على ذلك، تنشيط غير معتمد على خلية - ت.

وتميل الاستجابة المناعية المتولدة لهذه الأنتيچينات إلى أن تكون متشابهة، عند كل تعرض، بمعنى: الجلوبيولين المناعي م IgM هو الجسم المضاد الرئيسى وأن الاستجابة تظهر ذاكرة قليلة. ويقترح ذلك أن تحول القسم (أى من قسم لآخر) وإنتاج الذاكرة يحتاجان إلى عوامل إضافية.

الأنتيچينات المعتمدة على الغدة الزعترية Thymus-dependent antigens

لاتستحث أغلبية الأنتيچينات إنتاج الجسم المضاد دون مساعدة الخلايا الليمفاوية - ت. فسوف ترتبط التكوينات الفوقية على هذه الأنتيچينات بالجلوبيولين المناعي السطحي، ولكنها لاتكون قادرة على استحثاث إنتاج الجسم المضاد مباشرة، فهي تعمل كهابتينات haptens. ومن المعروف الآن بأن أجزاء أخرى من الأنتيچين، تعمل

	مستوى الاستجابة مع ثنائي نيتروفينل	الأنتيجين الثانوي	الأنتيجين الابتدائي	
Group	Primary antigen	Secondary antigen	Level of response to DNP	المجموعة
1.	DNP-BSA	DNP-BSA	++++	١-
2.	DNP-BSA	BSA ألبيومين مصل البقر	±	٢-
3.	DNP-BSA + OVA	DNP-OVA ألبيومين البيض	++++	٣-
4.	DNP-BSA	BSA + DNP-OCA	±	٤-

شكل رقم (٦ , ٤). تأثير الحامل. حصنت أربع مجموعات من الفئران (الأنتيجين الابتدائي) بألبيومين مصل البقر bovine serum albumin (BSA) الذي عمل له معقد كيميائي مع ثنائي نيتروفينيل dinitrophenyl (DNP). ولقد استقبلت أيضا مجموعه ٣ ألبيومين البيض ovalbumin (OVA). وقد تم تحدي challenged كل مجموعة (بحقنة ثانية) بعد بعض الوقت لاحقا بمختلف التشاركات من الأنتيجينات الابتدائية، وقيست استجابة الجسم المضاد لـ DNP (الهابتين). وقد أنتجت الكميات المثلى للجسم المضاد عقب التحدي بالأنتيجين الذي استخدم في الحقن الابتدائي (مجموعة -١). وقد سببت الحقنة الأولى خلايا - ب النوعية لـ DNP أن تنشط من خلال ارتباط DNP إلى الجلوبيولين المناعي لسطوحها وبمساعدة من خلايا - ت النوعية لـ BSA. ولابد أن يكون قد أنتج الجسم المضاد، وأن تكون قد تولدت عشائر خلايا ذاكرة (خلايا - ت و - ب). وعقب جرعة ثانية من نفس الأنتيجين، فإن عشائر هذه الخلايا المبدأة primed ؛ بمعنى: وجود خلايا الذاكرة - ب و - ت، يكون قد تم إعادة تنشيطها وأن مستوى عاليا (++++) من الجسم المضاد ضد DNP يكون قد أنتج. لاحظ أن الأجسام المضادة ضد التكوينات الفوقية للحامل، سوف تنتج أيضا ولكنها ليست مقاسة في هذه المعايرة. إن تحدي الفئران المبدأة بـ DNP-BSA بواسطة BSA أعطى قليلاً جداً من الجسم المضاد ضد DNP (مجموعة ٢). على الرغم من أن خلايا الذاكرة -ب النوعية لـ DNP قد تم إنتاجها عقب التعرض الابتدائي، أما في التحدي الثاني فإن هذه الخلايا سوف لاتستحث لأنها لم تكن تعرضت لـ DNP.

وفي المجموعة الثالثة تبدئ primed الفئران بواسطة DNP-BSA و OVA. لهذا فإن خلايا - ب النوعية DNP لابد وأن تكون قد استحثت لإنتاج جسم مضاد وخلايا ذاكرة. كما تنشط أيضا خلايا - ت النوعية لمحددات الحامل الموجودة على BSA أو OVA ، وعند إعادة التعرض لـ DNP-OVA فإن خلايا - ب النوعية للهابتين، يمكن إطلاقها وسوف توفر المساعدة بواسطة تنشيط خلايا - ت النوعية لـ OVA (الحامل).

←——

كحاملات carriers، وتستحث خلايا - ت بأن تمد الإشارات التي تسبب تمايز خلية - ب المربوطة الأنتيچين بجلوبيولينها المناعي السطحي، إلى خلية بلازما منتجة للجسم المضاد. وبناء عليه، فإن خلية - ب لابد أن ترتبط مع الأنتيچين كأول إشارة، وبعد ذلك تتعرض لليمفوكاينات lymphakines المشتقة من خلية - ت، بمعنى: عوامل مساعدة، وذلك من قبل أن تنتج الجسم المضاد. ومن أجل أن تهدف بفعالية إشارة التنشيط الثانية على خلية - ب، يجب أن يرتبط التكوين الفوقي لخلية - ت مع التكوين الفوقي لخلية - ب فيزيائيا. والتجارب التي تؤدي إلى هذه الاستنتاجات ملخصة في الشكل رقم (٦ , ٤). فمن المحتمل أن يكون الوضع عند التعرض للأنتيچين مختلفا قليلا، بالنظر إلى أن عدد الخلايا التي يمكنها أن تستجيب، سوف يكون منخفضًا، وتكون استجاباتها لمختلف العوامل مختلفة عن تلك، التي ترى في الاستجابة الثانوية (انظر أدناه). إن الحاجة الفيزيائية إلى أن تكون المكونات الفوقية لخلية - ب و - ت على نفس الجزيء، من أجل الحصول على الاستجابة المثلى، تفرض مشكلات عندما نأخذ في الاعتبار الاحتياجات اللازمة للتعرف إلى خلية - ت (موصوفة في الفصل الثالث). ويجب تذكر أن خلايا - ت تتعرف إلى الأنتيچين الذي تم تجهيزه processed والذي قدم مشاركة مع منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC). لذا فإنه من المستحيل على الأنتيچين الطبيعي native أن يشكل قنطرة بين سطح الجلوبيولين المناعي، وبين مستقبل خلية -ت. وترتبط خلية - ب بمكونها الفوقي الموجود على الأنتيچين الحر، ولكن لايوجد مكان على هذا الجزيء، يمكن أن ترتبط به خلية - ت حيث إنها تحتاج إلى أنتيجين متشارك مع منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم. ويمكن أن ترى الإجابة لهذه المشكلة عند الأخذ في الاعتبار متطلبات تقديم الأنتيچين في تعرف خلية - ت.

→

وفي المجموعة الرابعة، على الرغم من أن خلايا ذاكرة DNP قد أنتجت بعد التعرض الابتدائي لـ DPN المربوط مع BSA ؛ فإنه لم يتتج جسم مضاد عقب التحدي بـ DPN المزدوج مع حامل مختلف (OVA) حتى على الرغم من وجود BSA أيضا. وهنا يكون قد أنتج خلايا - ب ذاكرة نوعية لـ DNP. وعند التحدى فإن خلايا - ب هذه سوف تتعرض لـ DNP ولكن لاتوجد خلايا - ت مبدأة للحامل أو لـ OVA حتى تنتج مساعدة. وسوف توجد بعض خلايا - ت غير المبدأه النوعية لـ OVA والتي سوف تستجيب بمستوى منخفض (بمعنى: استجابة ابتدائية) لتعطى مساعدة من أجل إنتاج مستويات منخفضة جدا، من الجسم المضاد النوعي لـ DNP. وبناء عليه، فللإنتاج الأمثل للجسم المضاد، يجب أن يرتبط الهابتين مع حامل.

تجهيز الأنتيجين وتقديمه Antigen processing and presentation

إن تكشف استجابة الجسم المضاد للأنتيچين المعتمد على خلية – ت يحتاج إلى أن يكون هذا الأنتيچين متشاركا مع جزيئات قسم – ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، بمعنى: **مجهزة processed**، ومعبر عنها على سطح الخلية، بمعنى: **مُقَدمة presented** في شكل يمكن خلية – ت المساعدة أن تتعرف إليه. وتعرف هذه العملية، بتقديم الأنتيچين، وتؤدي بواسطة الخلايا مقدمة الأنتيچين.

ويتحرك الأنتيچين الذي يدخل الأنسجة في مسار الليمف، إلى العقد الليمفاوية الصارفة. وقد يكون الأنتيچين حرا في السائل، أو محمولا إلى هناك بخلايا تكون لها عادة القدرة على تقديم الأنتيچينات بنفسها. وعند الوصول إلى العقدة الليمفاوية تذهب مختلف أنواع الأنتيچين، معتمدة على طبيعتها الكيميائية، وعلى طريق الدخول وعلى الحالة الطبيعية، لمختلف المناطق، وبذا تكون قادرة على استحثاث مختلف عشائر الخلايا الليمفاوية (الجدول رقم ٢ , ٤). وقد تثابر persist الأنتيجينات المعتمدة على خلية – ت ومعقدات الأنتيچين/ الجسم المضاد لسنوات على سطح الخلايا في أشكالها الطبيعية native على حين أن تلك التي تؤخذ باللاقمات الكبيرة التقليدية والمجهزة processed تظل فقط لبضعة أيام أو أسابيع. وقد تؤخذ الأنتيچينات التي تدخل خلال الجلد إلى العقدة الليمفاوية، بواسطة خلايا لانجرهانز الطلائية epithlial langerhan's. وتغير هذه الخلايا من شكلها الظاهري خلال العقدة الليمفاوية، لتصبح خلية متشعبة بينية التصبيع interdigitating dendritic.

جدول رقم (٢ , ٤). الخلايا المقدمة للأنتيچين في العقد الليمفاوية.

المنطقة	الخلية مقدمة الأنتيچين	الأنتيچين
الجيب تحت المحفظي الحافي subcapsular marginal sinus	اللاقمات الكبيرة للمنطقة الحافية	الأنتيچينات المعتمده على خلية – ت
الجرابات ومناطق خلية – ب follicles and B-cell areas	الخلايا الجرابية المتشعبة follicular dendritic cells	معقدات الأنتيچين/ الجسم المضاد
النخاع medulla	اللاقمات الكبيرة التقليدية	أغلب الأنتيچينات
مناطق خلايا – ت	الخلايا المتشعبة بينية التصبيع interdigitating dendritic cells	أغلب الأنتيچينات

وتتعرف خلايا - ت إلى قطع الأنتيچين المتشاركة، مع نواتج معقد التوافق النسيجي الأعظم على سطح الخلايا. وكل الخلايا تعبر عن جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، لكن جزيئات قسم -٢ تكون مقصورة على خلايا الجهاز المناعي - الخلايا المقدمة للأنتيچين. وتقدم هذه الخلايا الأنتيچين لخلايا - ت المحددة بقسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (عشيرة س دي - ٤$^{+}$) ومن ثم تؤدي دورا مهمًا في استحثاث وتكشف الاستجابات المناعية.

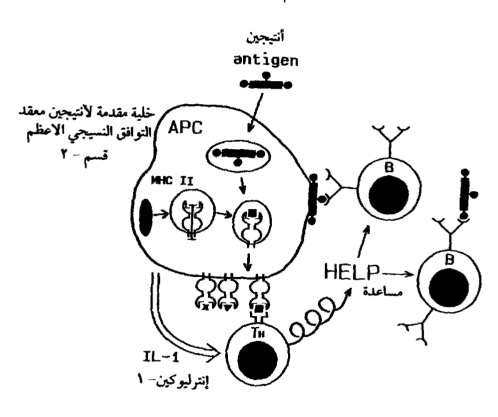
ويوجد عدد كبير من الخلايا المقدمة للأنتيچين في الجسم (الجدول رقم ٣, ٤) معظمها تعبر تكوينيا (أي في الأساس الوراثى لتكوينها) constitutively عن جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وخلايا أخرى، مثل الخلايا الليمفاوية - ت والطلائيات الداخلية، يمكن أن تستحث لتعبر عن قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بمستحثات مناسبة مثل الليمفوكاينات. وتعتمد الأهمية النسبية لكل نوع على ما إذا كانت الاستجابة المطلوبة ابتدائية أو ثانوية وعلى الموقع. وأكثر الخلايا المقدمة للأنتيجين التي درست هي الخلايا المتشعبة dendritic cells. وهذه هى الخلايا المقدمة للأنتيجين التقليدية للأعضاء الليمفية. ومع ذلك، فقد أصبح واضحًا الآن أنه في بعض المواقف، قد تكون خلايا - ب خلايا مقدمة أنتيچين مهمة. وتصبح الأهمية النسبية لخلايا - ب أعظم ماتكون أثناء الاستجابات الثانوية، خاصة إذا كان تركيز الأنتيچين منخفضا. وهنا يمكن لخلايا - ب أن تبتلع engulf نوعيا الأنتيچين عن طريق الجلوبيولين المناعي لسطوحها. وعند الاستجابة الابتدائية تكون خلايا - ب عند نسبة منخفضة، كما أن مستقبلاتها تكون ذات ميل affinity منخفض؛ وفي هذا الموقف ربما تكون اللاقمات الكبيرة والخلايا المتشعبة أكثرها أهمية.

إن الصفة الأساسية لكل الخلايا المقدمة للأنتيچين، هي أنها يمكن أن تبتلع الأنتيچين، وأن تقدمه في سياق جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، إلى خلايا - ت (الشكل رقم ٧, ٤). وحيث إن مستقبل خلية - ت يربط قطعا من الأنتيچين: يعني تجهيز الأنتيچين، فإنه يجب أن تكون للخلايا المقدمة للأنتيچين القدرة على تكسير الأنتيچين، قبل أن يعبر عنه على السطح، في شكل يمكن أن تتعرف إليه خلايا -ت.

جدول رقم (٣, ٤). الخلايا مقدمة الأنتيچين.

المجموعة	النوع	الموقع	التعبير عن قسم-٢ لمعقد التوافق النسيجي
الخلايا المبتلعة	وحيدات الخلية	الدم	
	اللاقمات الكبيرة	الأنسجة	+
	اللاقمات الكبيرة	الطحال	↓
	للمنطقة الحافية	والعقدة الليمفاوية	++++
	خلايا كابفر	الكبد	
	مايكروجليا	المخ	
الخلايا الليمفاوية	خلايا - ب	النسيج الليمفي	+ ← +++
	خلايا - ت	وموقع الاستجابات المناعية	0 ← ++
الخلايا غير المبتلعة داخلية التكوين constitutive كمقدمات	خلايا لانجرهانز	الجلد	++
	الخلايا بينية التصبيع	النسيج الليمفي	
مقدمات اختيارية	الخلايا النجمية astrocytes	المخ	0
	الخلايا الحبيبية follicular	الغدة الدرقية	↓
	الخلايا الطلائية الداخلية	النسيج الوعائي والليمفي	++
	الخلايا الليفية fibroblasts	النسيج العام	

موضح مستوى التعبير عن قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بعدد علامات + : 0= لايوجد شيء. السهم يعني أن قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم يكون مستحثًا inducible .



شكل رقم (٤,٧). تقديم الأنتيجين بواسطة الخلايا المبتلعة الوحيدة النواة. سوف تبتلع الخلية المقدمة للأنتيجين (APC) الأنتيجين عن طريق مستقبلات غير نوعية، أو كمعقدات مناعية باستخدام القطعة المتبلورة Fc ومستقبلات المكمل. وتجهز داخل خلويا من قبل أن تتشارك قطع مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي، ثم تعود لسطح الخلية. وفي هذه الحالة يكون للأنتيجين تكوينات فوقية (•) لخلايا - ب مكافئة للهابتين مربوطة مع حامل (■) الذي يحتوى على تتابعات للأحماض الأمينية، يكون من شأنها أن تولد التكوينات الفوقية لخلية - ت بمجرد أن تدمص على سطح الخلية سلبيا، أو أن تتصل بمستقبلات نوعية. وسوف ترتبط خلية - ت سي دي -٤+ (ت المساعدة TH) بمستقبلات نوعية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC مع الأنتيچين وسوف تتعرض أيضا لانترليوكين -١ (IL-1). وسوف تتوسع خلايا - ت هذه نسيليا وتنضج تحت تأثير هاتين الإشارتين لتنتج خلايا - ت ذاكرة. وسوف تعمل عوامل المساعدة على خلايا - ب (B) الموجودة في تجاور وثيق، والتي ترتبط نوعيا بالأنتيچين عن طريق جلوبيوليناتها المناعية السطحية، مسببة لها التمايز إلى خلايا بلازما منتجة للجسم المضاد. وتستطيع خلايا - ب أن ترتبط بالأنتيچين الطبيعي native، أي غير المجهز، سواء أكان حرا في الأنسجة المحيطة، أم ممسوكا على سطح الخلية المقدمة للأنتيچين. وبذا تستطيع الخلية المقدمة للأنتيچين أن تعمل كبؤرة focus لزيادة كفاءة التفاعلات التي تشمل الخلايا والأنتيچين وعوامل النمو. ومن أجل أن تأتي كل هذه الخلايا والجزيئات معا دون وجود بؤرة، فإن ذلك يكون غير مرجح. وتجري هذه التفاعلات في الأنسجة الليمفية الثانوية التي تكون مصممة نوعيا لتسهيل هذه العمليات.

ويؤخذ الأنتيچين إما غير نوعي أو نوعيا بالمستقبلات، مثل الجلوبيولين المناعي السطحي، أو بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc . بعدئذ يعرض للتكسير degradation، ربما داخل أجسام الابتلاع المحللة phagolysosomes أو أي عضيات أخرى متخصصة، إلى قطع يمكن أن تتشارك مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ومن غير المعروف على وجه الدقة التفاعلات بالتفصيل، وأنه من المحتمل دخول مسارات ومواقع مختلفة (موصوفة فيما بعد في توليد الاستجابات المناعية)، ويكون الناتج النهائي هو تحول الأنتيچين إلى حالة، يمكنها أن تناسب التجويف المكون على جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بين التكوينين الأساسيين ألفا -١ وبيتا-١ . وتتعرف خلايا - ت سي دي -٤⁺ إلى هذا المعقد، وتستحث لتنتج الليمفوكاينات.

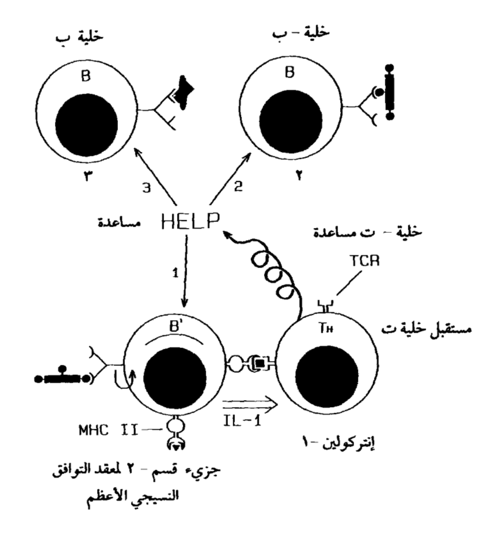
ويمكن شرح تأثير الهابتين/ الحامل، إذا اعتبرنا منطق التفاعلات الخلوية المطلوبة. فيدخل الأنتيچين من موقع الإصابة إلى العقدة الليمفاوية، ثم يؤخذ ويجهز بواسطة خلية مقدمة للأنتيچين، مثل لاقمة كبيرة، أوخليه متشعبة. وتعمل هذه الخلية كبؤرة focus للتفاعلات الخلوية (الشكل رقم ٧, ٤). وباستمرار يعاد تدوير الخلايا الليمفاوية، مع وجود الرغبة النوعية لدى بعضها في أن تدخل إلى العقدة.

وسوف ترتبط خلية - ت بالأنتيچين المجهز على الخلية المقدمة للأنتيچين، وتستحث لإطلاق مختلف الليمفوكاينات، التي سوف يكون بعضها عبارة عن عوامل نمو وتمايز لخلايا -ب. وسوف ترتبط خلية - ب النوعية مع الأنتيچين الحر، الذي يوجد بجوار زوج الخلية المقدمة للأنتيچين/ خلية ت، أو من المحتمل أن تتفاعل مع الأنتيچين غير المجهز الموجود على سطح الخلية المقدمة للأنتيچين. وبهذا تكون خلايا - ت وخلايا متجاورتين بدرجة تكفي خلايا - ب من أن تتعرض لتركيزات عالية من العوامل المشتقة من خلية - ت؛ أي الليمفوكاينات. وربما يكون هذا هو الموقف اللازم لاستجابة ابتدائية، حيث توجد خلايا - ت وخلايا -ب غير المبدأة unprimed عند معدل منخفض. فإذا كان محدد determinant خلية - ب ومحدد خلية - ت على جزيئات مختلفة، عندئذ لايوجد ضمان بأن التكوينات الفوقية التي تتعرف إليها الخلايا المقدمة للأنتيچين، سوف تكونان عن قرب معا في نفس العقدة الليمفاوية، أو حتى في نفس العقدة الليمفاوية.

وفي الاستجابة المناعية الثانوية، سوف توجد خلايا - ب الذاكرة بمعدل عال وبجلوبيولين مناعي سطحي ذي ميل عال كمستقبل. ويمكن لخلايا - ب هذه أن ترتبط نوعيامع الأنتيچين الحر، حتى عند تركيزات منخفضة من الأنتيچين، وذلك عن طريق مستقبلات سطوحها، وبعد التجهيز، تقدمها مباشرة إلى خلايا - ت سي دي -٤⁺ (الشكل رقم ٨، ٤). وسوف تكون هاتان الخليتان على اتصال وثيق، وبذا فإن عوامل المساعدة المنتجة سوف تستحث خلايا - ب لإنتاج الجسم المضاد. إن الحاجة لأن يكون الهابتين مرتبطا مباشرة بحامل، تكون واضحة حيث إن التجارب الأصلية، كانت قد أجريت على الاستجابة الثانوية، وهذا هو التفسير الأكثر ترجيحا لتأثير الهابتين/ الحامل (انظر الشكل رقم ٦, ٤).

وللأنتيچينات المعتمدة على مولدات الانقسام mitogens وعلى خلية - ت قدرة موروثة على دفع خلايا - ب إلى الانقسام والتمايز. وتعتمد الاستجابات المعتمدة على خلايا - ت على خلايا - ت ومنتجاتها لتتحكم في قسم الجسم المضاد وميله والذاكرة. وأول خلايا تنشط هي خلايا - ت سي دي -٤⁺ التي تتعرف إلى الأنتيچين في مشاركة مع قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وتستجيب هذه الخلايا إلى إشارة من قطعة الأنتيچين / معقد التوافق النسيجي الأعظم، وتنتج متنوعا من الليمفوكاينات التي تعمل على خلايا - ب وأنواع الخلايا الأخرى متضمنة اللاقمات الكبيرة، الخلايا الطلائية الداخلية والخلايا - ت التي تكون وسيطة في سمية الخلايا. وموصوف أدناه إنتاج مختلف الليمفوكاينات (إنتاج الليمفوكاين).

وبقدر مايعني تكشف خلية - ب فإن الخلايا المستحثة بالأنتيچين، تتكشف إلى خلية - ب تحت تأثير إنترليوكين - ٤ (المعروف سابقا بعامل استحثاث خلية - ب) الذي ينتج بواسطة خلايا - ت وثيقة الالتصاق، أو بواسطة خلايا - ت في الجوار، بمعنى - عندما لاتكون الخلية المقدمة للأنتيجين هي خلية - ب. بعدئذ يجعل إنترليوكين - ٥ وإنترليوكين -٦ الخلايا في حالة تنشيط كامل مع تمايز نهائي إلى خلية بلازما منتجة للجلوبين المناعي. وقد تم التسجيل عن عوامل أخرى، تشمل إنترليوكين -١، وإنترليوكين -٢ وجاما إنترفيرون، وفي بعض الحالات، لتنشط خلايا - ب. والصفات المميزة لمختلف الأنترليوكينات مبينة في الجدول رقم (٤ , ٤). وكل هذه الليمفوكاينات



شكل رقم (٨ , ٤). تقديم الأنتيچين بواسطة الخلايا الليمفاوية - ب. يمكن لخلايا - ب المنشطة (بَ)، ثم تعريضها فعلا للأنتيجين، أن تعادل أنتيچينا نوعيا باستخدام جلوبيولينها المناعي السطحي. بعد ذلك يجهز الأنتيچين ويعاد تعريض قطع (■) على السطح مشاركة مع قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وقد يكون هذا هو الأساس للتعاون النوعي ضد الأنتيچين بين خلية - ت / خلية - ب، حيث إن خلايا - ت النوعية لمحددات الحامل، سوف تستحث للتوسع النسيلي وتنضج وتعطى ليمفوكاينات بواسطة تفاعلها مع معقد التوافق النسيجي الأعظم / الأنتيچين وإنترليوكين -١ (IL-1). بعدئذ سوف تدفع العوامل المساعدة المنتجة خلايا - ب التي تكون قد استحثت بالأنتيچين، لتصبح خلايا بلازما. ويمكن أن تكون خلايا - ب هذه: (١) الخلية التي قدمت الأنتيچين، (٢) خلية - ب بنفس النوعية، غير مرتبطة بخلية - ت لكنها موجودة بالجوار، (٣) أي خلية - ب في قرب وثيق مع خلية - ت المنشطة والتي يكون لها أنتيچين مرتبط نوعيا بالجلوبيولين المناعي السطحي لها. وسوف يكون مسار-١ هو الأكثر فعالية، حيث تكون خلية ت وخلية - ب على اتصال مباشر.

تكون نشيطة فقط عند التركيزات العالية، ولذا فإن الخلايا المنتجة والمستجيبة، لابد وأن تكون وثيقة التجاور معا من أجل إطلاق triggering فعال. وبعض الإنترليوكينات وعدد من العوامل الأخرى، يعتقد بأنها بعد ذلك تسبب نضج بعض خلايا ذاكرة، وتسبب حدوث التحويل إلى قسم آخر في خلايا أخرى. ومن المحتمل أن نسبة مختلف السايتوكاينات الموجودة، تتحكم في تمايز خلايا - ب إلى خلايا بلازما منتجة قسما معينا من الجسم المضاد. وسوف يحدث كل هذا داخل بيئة المركز المولد germinal center للجيب الثانوي، الذي ظهر ليسهل التفاعلات الخلوية والجزيئية الضرورية.

جدول رقم (٤، ٤). الإنترليوكينات. تعمل العديد من المركبات المدونة في مؤازرة synergy مع سايتوكاينات أخرى لتنتج التأثيرات الأحيائية.

	المصدر	الهدف	الأعمال الرئيسية
إنترليوكين -١	وحيدات الخلية	الخلايا الليمفاوية -ت	تنشيط الخلايا الليمفاوية
(الفا وبيتا)	الخلايا المتشعبة	الخلايا الليمفاوية -ب	وسيط التهابي
	خلايا -ب	الكبد	الحمي
	الطلائية الداخلية	الطلائية الداخلية	بروتينات الطور الحاد
	الخلايا الليمفية	هيبوثالاماس	الهدم الخلوي
	الخلايا النجمية	hypothalamus	
	astrocytes		
إنترليوكين-٢	الخلايا الليمفاوية -ت	الخلايا الليمفاوية-ت	التكاثر proliferation
	الخلايا القاتله طبيعيا	الخلايا الليمفاوية-ب	التنشيط
	NK	الخلايا القاتلة طبيعيا	التحول المتناظر النوع
			isotype switching
إنترليوكين-٣	الخلايا الليمفاوية -ت	منشئات proginetors	استحثاث إنتاج الخلية
		الخلية الساقية stem cell	في نخاع العظام
إنترليوكين-٤	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا الليمفاوية -ب	التكاثر
		الخلايا الليمفاوية -ت	التمايز
		اللاقمات الكبيرة	التنشيط
إنترليوكين-٥	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا الليمفاوية -ب	التكاثر

		الخلايا الإيوسينوفيلية	التنشيط
إنترليوكين-٦	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا الليمفاوية -ب	التكاثر
	اللاقمات الكبيرة	الخلايا الليمفاوية -ت	بروتينات الطور الحاد
	الطلائية الداخلية الكبد		
إنترليوكين-٧	خلايا الأرضية stromal	الخلايا المتعادلة	التكاثر
	الخلايا الليمفية	غير الناضجة	التمايز
إنترليوكين-٨	اللاقمات الكبيرة	الخلايا المتعادلة	عامل الجذب الكيميائي
	الطلائية الداخلية	الخلايا الإيوسينية	
	الخلايا الليفية	الخلايا الليمفاوية -ت	
		الخلايا الليمفاوية -ت	
إنترليوكين-٩	الخلايا الليمفاوية -ت	الخلية المنشئة	تكشف خلايا الدم haematopoiesis
إنترليوكين-١٠	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا الحلمية mast	تنظيم النمو
	الخلايا الليمفاوية -ب	الخلايا الليمفاوية -ت	التمايز

اللاقمات الكبيرة = كل الخلايا المشتقة من نسيلة الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear.

تنشيط خلية - ت T- cell activation

كما هو الحال بالنسبة لخلايا - ب فإن تنشيط خلايا - ت سي دي - ٤ الساكنة يحتاج لإشارتين. الأولى هي الأنتيچين مشاركة مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم والثانية هي إنترليوكين -١ . إن توليد الأولى من هذه الإشارات، قد تمت فعلا مناقشته، بمعنى: تقديم الأنتيچين. ويوجد نوعان ذوا قرابة من إنترليوكين - ١ (الفا وبيتا) لهما نفس الوظائف تماما، لأنهما يرتبطان بنفس المستقبلات بميول متماثلة. وينتجان بواسطة عدد من الخلايا، معظمها يمكنها أن تقدم الأنتيچين، وكاستجابة للعطب وللإصابة وللأنتيچين. وهي تعمل كجزيئات تنظيم مناعي تؤثر في خلايا - ت وخلايا - ب ولكنها تستحث أيضا إنتاج سايتوكاينات أخرى، مثل عامل تقرح الورم وإنترليوكين -٦ ومختلف عوامل استحثاث المستعمرة.

وبالإضافة لعمله على خلايا الجهاز المناعي، فإن لإنترليوكين -١ دورا مباشرًا أو من خلال استحثاث شبكة سايتوكاين، كوسيط التهابي inflammatory mediator . فعلى

سبيل المثال، فهو يعمل على المخ ليستحث الحمى وفقد الشهية anorexia، وعلى الكبد ليستحث إنتاج بروتينات الطور الحاد، وعلى العظام ليسبب تحريك الكالسيوم.

فإذا ارتبط إنترليوكين -١ بمستقبله على خلية - ت عندما يكون مستقبل خلية - ت قد ارتبط بالأنتيچين / معقد التوافق النسيجي الأعظم، بعدئذ تحدث تغيرات كيموحيوية داخل الخلية مؤدية لتخليق ح ن ر (RNA) وبروتين. وتتقدم الخلايا المستجيبة خلال دورة الخلية من فراغ - صفر (G_0) إلى فراغ -١ (G_1). وتبدأ الخلايا في التعبير عن مستقبلات إنترليوكين -٢ وتنتج إنترليوكين - ٢. ويعد إنترليوكين -٢ عامل نمو لخلية - ت ويسبب التوسع في عشيرة خلية - ت المستجيبة. وكان يعتقد أصلا بأن إنترليوكين -٢ هو عامل نمو خلية - ب الوحيد ولكن يعرف الآن بأن إنترليوكين -٤ وإنترليوكين - ١ سوف يدعمان نمو خلية - ت على الرغم من أنهما ليسا بمثل قوته. وبعد يومين يتوقف تخليق إنترليوكين -٢ على حين تظل مستقبلات إنترليوكين -٢ حتى أسبوع إذا لم يعاد تنشيط الخلية. بناء عليه، فإنه يوجد بناء داخليا محددًا لنمو خلية - ت والتوسع النسيلي. وعندما تستحث، تفرز خلية - ت إنترليوكين -٢ الذي يتفاعل مع مستقبلات إنترليوكين -٢ ليكون وسيطا في النمو. ويمكن أن يكون هذا نمطا لـ «غدة ذاتية» "autocrine" إذا كانت نفس الخلية التي أفرزت إنترليوكين -٢ هي التي استحثت. أما إذا كانت الخلية المستجيبة في الجوار vicinity للخلية المنتجة عندئذ يصبح الاستحثاث نمطا «حول غدى» "paracrine"، ولا يوجد إنترليوكين -٢ بمستويات يمكن الكشف عنها في الدم؛ وبناء عليه فلا يوجد نشاط غدة صماء endocrine، بمعنى: يكون الفعل على موقع بعيد.

والنوع الرئيسى الآخر للخلية الليمفاوية - ت هو خلية - ت سي دي -8^+. ويقتصر تعرف الأنتيچين بهذه الخلايا إلى قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ومرة أخرى، فإن هذه الخلايا تحتاج إلى إشارتين لكي تتنشط - هما قطعة أنتيچين/ معقد التوافق النسيجي الأعظم، وهي الأولى وإنترليوكين -٢ المنتج بخلية - ت المساعدة وهي الثانية. وإن الخلية التي ترى كلتا هاتين الإشارتين، تستجيب بالتوسع النسيلي والتمايز إلى خلية فعالة كاملة النشاط.

وبناء على ماسبق، فإنه يلزم لتنشيط كل من خلية - ب وخلية - ت مؤثران. ويؤكد التعرف إلى الأنتيچين على أن تلك الخلايا فقط، هي التي سوف تصبح فعالة ضد المادة الغريبة، وبأنها هي التي سوف تستدعن، حيث إن عوامل النمو المنتجة تكون غير نوعية للأنتيچين. إن الإمداد Provision بالإشارة الأخرى، مساعدة خلية - ت، قد نشأت لتمد بعوامل النمو ومساعدة التمييز discrimination بين الذات و «غير الذات». وتعتبر الآلية التي يتولد بها التباين في خلية - ب عشوائية، وتوجد خلايا - ب المتفاعلة مع نفسها. وتتعرض هذه الخلايا لأنتيچينات الذات طوال الوقت، وأنها في الحقيقة إن لم تكن تحتاج إلى إشارة ثانية فإنها سوف تعطب نسيج العائل. ولأن هذا لم يحدث فإن ذلك يفسر جزئيًا بالاقتراح بأن المساعدة لهذه الخلايا، لاتنتج. وسوف نناقش مؤخرًا الآليات المسببة لهذا التحمل tolerance وعواقب فشلها.

إن التفاعلات الخلوية المتعددة واشتراك مركبات، تكون مطلوبة في تركيزات عالية نسبيا، تستلزم تكشف بيئات متخصصة، حيث يمكن فيها أن تحدث الاستجابة المناعية بوفرة وكفاءة. وبناء عليه فقد تكشفت الأنسجة الليمفية الثانوية، لتحقق هذه المتطلبات (مشروحة باستفاضة كاملة أدناه).

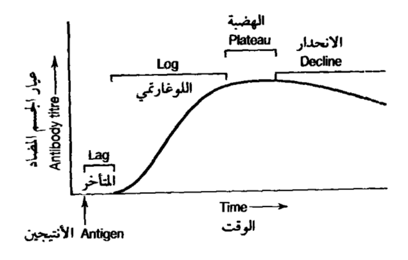
المناعة السائلية (اللاخلوية) Humoral Immunity

تكون الأجسام المضادة، وسيطا في المناعة السائلية بمختلف أقسامها المتباينة. وتنتج هذه الجزيئات بواسطة خلايا من الخط النسيلي للخلايا اللمفاوية - ب كاستجابة للاستحثاث بواسطة الأنتيچين، وفي وجود عوامل نمو مشتقة من خلية - ت. وتوجد أقسام الجسم المضاد المتباينة، عند مواقع تشريحية نوعية وتؤدي مختلف وظائف الحماية.

تخليق الجسم المضاد Synthesis of antibody

عند التعرض لأنتيچين، يتبع إنتاج الجسم المضاد نمطا مميزا (الشكل رقم ٩، ٤). إذ يوجد طورا متأخرا lag phase لايمكن أثناءه الكشف عن الجسم المضاد. وهذا هو الوقت المأخوذ، لكي تأخذ التفاعلات التي سبق وصفها مكانها، ولكي يصل الجسم

المضاد إلى المستوى الذي يمكن فيه قياسه. وبمجرد أن تبدأ العملية توجد فترة يكون فيها ارتفاع طردي exponential في مستوى الجسم المضاد أو عياره titre. بعدئذ يعقب هذا الطور اللوغاريتمي log phase هضبة plateau يكون مستوى الجسم المضاد فيها ثابتا، حيث تساوي الكمية المنتجة الكمية المزالة. بعدئذ تتناقص declines كمية الجسم المضاد، بسبب إزالة معقد الأنتيچين/ الجسم المضاد والهدم الطبيعي للجلوبيولين المناعي.



شكل رقم (٩ , ٤). نمط إنتاج الجسم المضاد عقب التعرض للأنتچين. وعند قياس مستويات الجسم المضاد، بمعنى العيار titer، بعد التعرض للأنتيچين، يمكن ملاحظة أربعة أطوار يمكن تمييزها.

وإذا نظر المرء بعمق أكثر إلى مايحدث بعد ذلك، فإنه يمكن أن يعزى الناتج النهائي إلى بعض الآليات التي سبق وصفها. فعند التعرض لأنتيچين، فإن خلايا - ب تلك التي تتعرف إلى التكوينات الفوقية على المادة الغريبة سوف تنشط. وخلايا - ب هذه تحتوي على ح ن د (DNA) معاد ترتيبه، بحيث تكون قطعة چين السلسلة الثقيلة المتغيرة V_H أعلى المجرى upstream بالنسبة لچين القطع الثابتة. وتنتج خلايا البلازما المتولدة منسوخة transcript التي تربط spliced لتعطي ح ن ر رسول m RNA. وينقل هذا خارج النواة ليترجم translated على الشبكة البلازمية الداخلية endoplasmic reticulum إلى السلسلة الثقيلة. وسوف تنتج الخلية أيضا چين السلسلة الخفيفة معاد الترتيب، الذي سوف ينسخ ويترجم ح ن ر الرسول إلى بروتين. وتشبك السلسلة الثقيلة مع السلسلة الخفيفة، ثم يفرز جزيء الجلوبيولين المناعي.

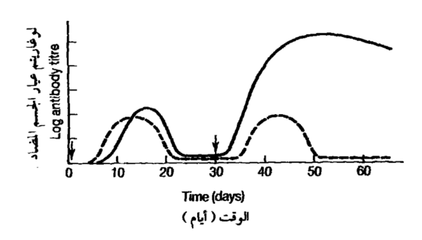
فإذا ما كانت الاستجابة لأنتيچين معتمدة على خلية - ت بعدئذ تستطيع خلايا - ب أن تتحول لإنتاج نوع مناظر isotype آخر، بمعنى أنه في الاستجابة الابتدائية يعطي الجلوبيولين المناعي م (IgM) الطريق لإنتاج الجلوبيولين المناعي ج (IgG). وتكون هذه العملية تحت تحكم من خلايا - ت حيث إنها لاتوجد مع الأنتيچينات غير المعتمدة على خلية - ت. وسوف يعتمد قسم الجسم المضاد المنتج على الإشارات من خلية - ت. فإذا كانت الخلية موجهة لإنتاج الجلوبيولين المناعي ج (IgG) فإن قطعة چين السلسلة الثقيلة المتغيرة V_H سوف تتوضع في أعلى المجرى upstream من قطعة چين جاما γ. أما ح ن د الذي كان بين الموضع الأصلي من V_H وموضعه الجديد، فإنه يحذف deleted. وبالتالى فإن هذه الخلية سوف لاتكون قادرة على صنع الجلوبيولين المناعي م (IgM) أو د (IgD) في المستقبل. وسوف تنتج خلية البلازما المشتقة من خلية - ب هذه بعدئذ الجلوبيولين المناعي ج (IgG) بنفس نوعية الأنتيچين، كما كان من قبل. وإلى حد ما، وتحت تحكم خلايا - ت، فإن نسبة من خلايا - ب المتفاعلة مع الأنتيچين، سوف تتكشف إلى خلايا ذاكرة memory cells. وسوف تتفاعل هذه الخلايا، إذا تقابلت مع التكوين الفوقي ثانية، ولكنها هذه المرة لن تكون قادرة على إنتاج الجلوبيولين المناعي م (IgM) حيث إن قطعة چين ميو (μ) قد حذفت.

وكما سبق وصفه في الفصل الثالث فإن تباين تعرف الجسم المضاد، يمكن أن يتوسع بالطفرة الجسدية somatic mutation. وتنتج عادة هذه الطفرات من إدخال incorporation النيوكليوتيدة الخطأ أثناء تخليق ح ن د. وتتعرض المناطق عالية التباين hypervariable التي تشفر للأجزاء من الجسم المضاد، التي تعمل على الاتصال مع الأنتيچين، لمعدل عال من الطفرة. وتنقسم سريعا خلايا - ب المستحثة بالأنتيچين. لذا تكون هناك فرصة متزايدة، بأن خلايا متباينة variant سوف تظهر، كل بتكوين شبه فوقي paratope يكون قد تحور بواسطة الطفرة. وسوف تكون بعض الطفرات ساكنة silent حيث تكون النيوكليوتيدة التي تغيرت غير مؤثرة في الحمض الأميني المستخدم، أو أنها تسبب إحلالا substitution لحمض أميني مشابه. وسوف ينتج عن طفرات أخرى إنتاج شفرات الإيقاف stop codons وما يعقبها من إنهاء termination للسلسلة. وسوف تفشل مثل هذه الخلايا في إنتاج أي جلوبيولين مناعي، حيث إنها لم تعد قادرة بعد ذلك على أن تُستَحَث بالأنتيچين.

وسوف ينتج عن الطفرة في بعض الخلايا إحلال لحمض أميني، داخل التكوين شبه الفوقي paratope الذي يغير ميل الجسم المضاد، للتكوين الفوقي epitope المعين. وقد يكون ميل التكوين شبه الفوقي المحوَّر للتكوين الفوقي، أكثر أو أقل من الأصلى، وفي هذه الحالة، فإن تركيز الأنتيچين سوف يحدد ما إذا كانت الخلايا ستنشط أم لا. فعند التركيزات العالية من الأنتيچين، فإن كلا من الخلايا عالية ومنخفضة الميل سوف تستحثان. ومع ذلك فعندما يكون تركيز الأنتيچين منخفضا، مثلما يستبعد الأنتيچين بالاستجابة المناعية، فإنها فقط الخلايا ذات المستقبلات عالية الميل، التي سوف تنشط. ولهذا السبب فما أن تتكشف الاستجابة المناعية، فإن ميل الجسم المضاد الذي ينتج، سوف يزيد مع تلك الخلايا فقط التي يمكنها أن تظل مرتبطة بالأنتيچين، والتي لاتزال منشطة. وأي خلايا تكون قد جرت لها طفرة جسدية، لتنتج جسما مضادا عالي الميل، سوف تستحث على مدى فترة طويلة، وسوف تكون لها فرصة أكبر، لتتكشف إلى خلايا ذاكرة. وهذه العملية المؤدية لزيادة ميل الجسم المضاد، عندما تتكشف الاستجابة تعرف بـ **نضج الميل** **affinity maturation**.

ويوجد عدد من الاختلافات على شكل نمط profile التفاعل عند التعرض الثاني والتعريضات اللاحقة لأنتيچين، مقارنة بالاستجابة الابتدائية (الشكل رقم ١٠ , ٤). فتوجد فترة تخلف lag قصيرة وهضبة ممتدة وانحدار. ويتزايد كثيراً مستوى وميل الجسم المضاد المنتج كثيرًا وهو في أكثره من النوع المناظر IgG. وسوف يتولد بعض IgM ولكنه سوف يتبع نفس النمط، كما في الاستجابة الابتدائية. وسوف تصبح أسباب هذه الاختلافات واضحة، عندما نعتبر ماهو حادث.

فعندما يقدم الأنتيچين لأول مرة، فإنه ينتخب الخلايا التي يمكن أن تتفاعل ضده. ومع ذلك، فقبل أن ينتج الجسم المضاد، يجب أن تتمايز خلية - ب إلى خلية بلازما. وبالنسبة للأنتيچينات المعتمدة على خلية - ت فإن هذه تتطلب عوامل مشتقة من خلية - ت ومن ثم فيجب أن تكون خلية - ت منشطة. وتأخذ كل هذه التفاعلات وقتا، وحيث إنه توجد فقط خلايا قليلة مبدئيا، فلابد أن يحدث قدر كبير من التكاثر والتوسع النسيلي. وبناء عليه، فإنه يكون هناك وقت تخلف واضح، قبل أن يمكن الكشف عن الجسم المضاد. وخلايا - ب التي تكون قد استحثت في الاستجابة الابتدائية، سوف



شكل رقم (١٠ , ٤). استجابة الجسم المضاد الابتدائية والثانوية. يكون مستوى الجلوبيولين المناعي م (IgM) (• • • • •) في المصل والجلوبيولين المناعي (IgG) (ــــ) موجها مع الوقت بعد التحصين الابتدائي (يوم صفر) والتحدي (يوم ٣٠) مع نفس الأنتيچين. ويكون عيار الجسم المضاد، أي مقدار كمية الجسم المضاد الموجود، مبينا على مقياس لوغاريتمي.

تكون قد أعادت ترتيب چينات السلسلة الثقيلة للجلوبيولين المناعي. وبهذا تكون قطعة الچين V_H في أعلى المسار upstream من قطعة چين ميو μ الثابتة؛ وبذا يكون أول نوع مناظر ينتج هو IgM. وبمضي الوقت، سوف يحدث تبديل القسم class switch في بعض خلايا - ب مؤديا لإنتاج الأنواع المناظرةالأخرى. وسوف تحدث الطفرات الجسدية معطية طفرات ميل affinity من خلال انتخاب خلايا تحمل مستقبلات عالية الميل، كلما تناقصت كمية الأنتيچين في النظام. وسوف تنتج أيضا خلايا ذاكرة. ويحدث اتزان equilibrium عندما يوجد توازن بين كمية الجسم المضاد المخلقة والكمية المستخدمة. بعدئذ تأتي آليات مختلفة على المسرح لتغلق الاستجابة، طالما لم تعد هناك حاجة لها (انظر أدناه). وأبسطها هو إزالة المستحث stimulant، بمعنى: الأنتيچين. لذا فإن إنتاج الجسم المضاد، يتوقف، ويحدث تناقصا طبيعيا في مستويات الجسم المضاد.

وعند تعرض لاحق، فإن الخلايا المستجيبة تكون عند مستوى مختلف من التنشيط، وتكون موجودة بمعدل متزايد. وبناء عليه، توجد فترة تخلف أقصر قبل أن يمكن الكشف عن الجسم المضاد. ويكون النوع المناظر الرئيسي هو IgG حيث إن خلايا الذاكرة التي تولدت عند التعرض الأول للأنتيجين، سوف يكون قد حدث لها تبديل

للقسم، وحذفت قطع ميو μ ودلتا δ من چينها الثابت. ويكون مستوى الجسم المضاد المنتج أكبر عشر مرات، أو أكثر عما كان عليه أثناء الاستجابة الابتدائية. ويوجد الجسم المضاد لفترة مطولة، ويكون له ميل أعلى للأنتيچين نتيجة لنضج الميل. وكما شوهد في الشكل رقم (١٠ , ٤) فإن بعض IgM تنتج أيضا أثناء الاستجابة الثانوية. وهذا الجلوبيولين المناعي تم إنتاجه بواسطة تنشيط خلايا – ب التي لم تكن موجودة في مجمع pool الخلايا الليمفاوية عند التعريض السابق، ولكنها تكشفت وقتها. ويتبع تكشف هذه الخلايا خصائص الاستجابة الابتدائية، التي سوف تعطى استجابة ثانوية، إذا ماصادفت الأنتيچين ثانية.

ويحافظ maintained على الاستجابة الثانوية عند مستوى عال، إذ تتناقص فقط ببطء على مدى بضع شهور. ويمكن أن تعزز boosted الاستجابة حتى إلى مستويات أعلي بمزيد من حقنات injections الأنتيچين حتى الوصول إلى طور عنده لايمكن أن يحدث أي مزيد من الزيادة. ومن المهم أن يلاحظ أنه بمجرد أن يستجيب الحيوان لأنتيچين، حتى ولو أنه قد عرض له مرة واحدة، فإن الحيوان يستعيد **ذاكرة memory** للأنتيجين حتى ولو بعد فترة من عدة شهور، أو سنين، و يكون قادرا على التفاعل بوسائل من الاستجابة الثانوية بتحريك mobilization سريع للخلايا المكونة للجسم المضاد. ومن ثم فإن التطعيم ضد العوامل المعدية، مثل الجدري أو ڤيروس شلل الأطفال، يعطي لعدة سنوات حماية ضد الإصابة، ومع ذلك يحدث تناقصًا سريعًا بعد التطعيم، في مستوى الجسم المضاد إلى مستوى منخفض، حيث تستعاد الذاكرة.

وللحصول على أقصي استجابة، فإن الفترة بين الحقنات الابتدائية والثانوية يجب ألا تكون قصيرة جدا وأي فترة تقل عن ١٠ أيام من المرجح أن تختزل مستوى الاستجابة الثانوية: والحقنات اللاحقة يجب أن يفصلها أسابيع، ثم شهور. إن هذا يسمح بوقت من أجل الزيادة في عدد الخلايا المكونة للجسم المضاد، التي يمكن أن تستحث بالحقنات اللاحقة.

ومن الممكن تحسين القدرة الطبيعية للأنتيچين، ليستحث استجابة مناعية وذلك بتبديله altering أو خلطه مع مادة أخرى (تسمى **المعزز adjuvant**). وهي طريقة تستخدم كثيرا لتبدل الحالة الطبيعية (الفزيائية) للأنتيچين، وذلك بامتصاصه على هلام معدني

mineral gel مثل هيدروكسيد الألومنيوم aluminium hydroxide . وتعد هذه الأنتيچينات المترسبة مع الشب alum-precipitating antigens واسعة الاستخدام كعوامل محصنة immunizing للبشر . ويبدو أن مثل هذه الأشكال الدقائقية particulate للأنتيچينات، تكون قادرة على بدء إنتاج جسم مضاد أكثر كفاءة جدا من نفس الأنتيچينات، التي لاتتخذ الشكل الدقائقي . وليس مفهوما تماما هذا التأثير، ولكن قد يعزى إلى التأثير المباشر للمادة الدقائقية على غشاء الخلية الليمفاوية أنه يؤدي إلى تحول transformation أكثر فعالية للخلية، لتكوين الجسم المضاد عما يمكن أن يحدث بالأنتيچين، الموجود في محلول .

وهناك عامل آخر قد يكون مهما لبعض أنواع من الأنتيچين، وهو أن المادة، الدقائقية تكون أكثر سهولة في الابتلاع الخلوي باللاقمات الكبيرة . وقد بينت هذه الخلايا أنها تسهم في مواقف معينة، بقيامها بعمل مخزن للأنتيچين لإطلاقه مؤخرا، ولاستحثاث الخلايا الليمفاوية . وبالنسبة لأنتيچين من البروتين يكون المطلوب هو بضعة مئات الميلليجرامات، لتستحث إنتاج الجسم المضاد . وفوق هذا المستوى تكون الزيادة في الاستجابة صغيرة بالنسبة للزيادة في الأنتيجين المعطى . وعند المستويات العالية من الأنتيجين، فإن التحمل tolerance، بمعني : عدم الاستجابة، هو الذي يحدث (انظر مؤخرًا) . ويمكن هذا أيضا بإزالة الأنتيچين من الدوران، فإن اللاقمات بهذا تحمي الخلايا الليمفاوية من تأثيرات الأنتيچين الزائد، الذي من المرجح أنه يقدر على شل paralyse الخلايا الليمفاوية، وليس على الشروع في الاستجابة .

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies

عندما يقدم أنتيجين إلى الجهاز الليمفي لفأر، أو أي حيوان آخر ثديي، عندئذ فإن كل خلايا - ب التي تتعرف إلى التكوينات الفوقية على الأنتيچين، سوف تستحث لتنتج الجسم المضاد . فإذا جمع الدم من هذا الحيوان عندئذ، فإن المصل الناتج سوف يحتوي على أجسام مضادة عديدة تتفاعل مع كل تكوين فوقي (ارجع لشكل رقم ٢، ٣) . ويعرف مصل الحيوان المحصن، بأنه مصل مضادعديد النسيلة polyclonal antiserum حيث إنه ناتج من عديد النسائل المشتقة من خلايا - ب . وحتى إذا استخدم

الأنتيچين عالى النقاوة، فإن المصل المضاد المنتج، سوف يحتوي على عدد من الأجسام المضادة التي تتفاعل مع الأنتيچين وغيرها من التي تتفاعل مع الأنتيچينات، التي تكون قد صادفت الحيوان طبيعيا أثناء هذا الوقت. وإنه من الصعب جدا أن تنقى الأجسام المضادة المطلوبة من هذا الخليط المعقد، لكن مصادر أخرى من الأجسام المضادة المتجانسة homogeneous أو وحيدة النسيلة تكون متاحة.

وبروتينات سرطان نخاع العظام (ميلوما myeloma) عبارة عن أجسام مضادة ناتجة بواسطة خلايا بلازما سرطانية. وتنمو هذه الخلايا السرطانية دون الضوابط المعتادة وتوجد كميات كبيرة جدا من هذه الجلوبيولينات المناعية في مصل المريض. فإذا أصبحت خلية - ب مفردة سرطانية بعدئذ، سوف تصبح كل الأجسام المضادة من نوع واحد. وقد كانت هذه البروتينات مفيدة جدا في دراسة تركيب الجسم المضاد، ولكن في معظم الحالات لم تكن معروفة نوعيتها للأنتيچين. ومع ذلك، ففي عام ١٩٧٦ طور ميلشتاين Milstein وكوهلر Kohler تقنية لإنتاج أجسام مضادة ذات نوعية مفردة على الإطلاق.

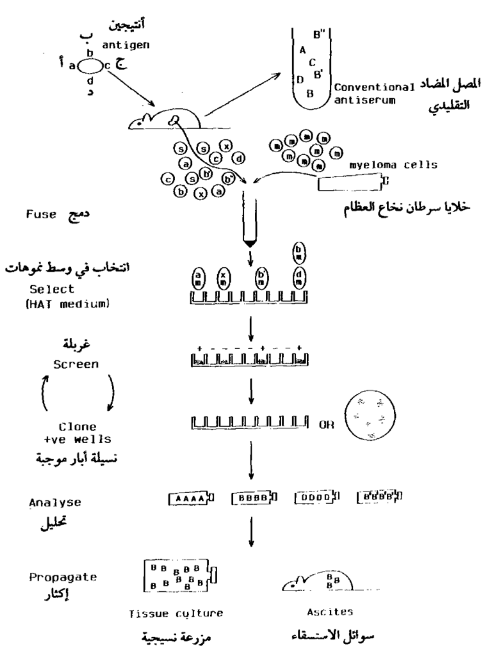
وسوف لاتنمو خلايا بلازما المأخوذة من الجسم في المزرعة النسيجية tissue culture ولكنها تموت خلال أيام قليلة. وعلى الجانب الآخر فإن خلايا سرطان نخاع العظام، سوف تنمو إلى مالانهاية في المزرعة، فإذا أمكن دمج fuse هذين النوعين من الخلايا، فإن الهجين السرطاني hybridoma الذي ينتج سوف يكون له خصائص كل من الأبوين. وعندما تكشفت الطرق لتوليد النوع المطلوب من خلايا سرطان نخاع العظام، فإنه يمكن أن تنتج بسهولة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

وقد انتخبت **خلايا سرطان نخاع العظام** myeloma cells لتكون لديها صفتان مهمتان. فهي لاتنتج الجلوبيولين المناعي المشفر داخليا endogenously coded كما أنها كانت منقوصة defective في إنزيم لمسار البيورين البديل التعويضي salvage (وهو إنزيم ناقل فوسفوريبوزيل للهيبوزانثين Hypoxanthine phosphoribosyl transferase). وقد استخدمت هذه الحقيقه الأخيرة لانتخاب الهجن hybrids حيث تموت ضمنها خلايا سرطان نخاع العظام، التي لاتندمج في وسط يحتوي على هيبوزانثين وأمينوبتيرين

aminopterin وثايميدين thymidine (هات HAT). وتموت خلايا الطحال غير المندمجة طبيعيا في بضعة أيام.

وتعتبر خلايا الطحال من فأر محصن، هي المصدر العادي للخلايا المنتجة للجسم المضاد. وعادة تعطى الحيوانات التجريبية حقنات متعددة من تحضير، يحتوي على التراكيب المرغوب في أن يتفاعل معها الجسم المضاد. ويزال الطحال بعد نحو ٣ أيام من الحقنة الأخيرة، عند الوقت الذي ستصبح فيه خلايا - ب منقسمة بسرعة. وخلايا - ب هذه تعتبر أفضل الخلايا للاستخدام للحصول على نتائج ناجحة. كما استخدمت أيضا الجرذان rats كمصدر لخلايا -ب، لكن الباحثين والأطباء يفضلون استخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة بشرية في معالجة المريض. ولهذا الغرض فقد استخدم الدم المحيطي، أو الأسهل الحصول على نسيج ليمفي ثانوي، مثل اللوز. إنه من المستحيل لأسباب خلقية ethical أن تعرض أفراد البشر لأغلب المواد الأنتيجينية، التي يجب أن تكون مطلوبة لاستحثاث أجسام مضادة مفيدة. وبناء عليه، فإن الخلايا تكون متاحة فقط من مرضى بأمراض معينة، مثل الأورام، والأمراض المعدية وأمراض المناعة الذاتية، أو من أفراد قد تم أخذهم لقاحات.

وبمجرد أن تنمو خلايا سرطان نخاع العظام، في وسط نمو عادي، وأن يتم تحضير معلق من خلية مفردة محتويا على خلية - ب المبدأة primed ؛ عندئذ تخلط عشائر نوعى الخلايا في وجود عامل دمج، لمادة بولى إيثيلين جليكول polyethylene glycol (الشكل رقم ١١ , ٤). وبعد الدمج، فإن خليط الهجن والخلايا غير المندمجة تزرع في وسط الانتخاب (هات HAT). ويقفل أمينوبتيرين تخليق البيورين من جديد de novo ويجبر الخلايا على استخدام مسار البيورين البديل salvage. وتموت خلايا سرطان نخاع العظام، لأنه ينقصها إنزيم ناقل فوسفوريبوزيل للهيبوزانثين (HPRT) من المسار البديل. وتموت الخلايا الليمفية طبيعيا خلال بضعة أيام.



شكل رقم (١١ , ٤). إنتاج الاجسام المضادة وحيدة النسيلة. تحقن الحيوانات، عادة الفئران، بانتيجين ما. وفي هذه الحالة يكون الأنتيجين عبارة عن كائن دقيق محتويا على أربعة مركبات سطحية (أ ب جـ د) ونحن نحاول أن نحصل على جسم مضاد يتفاعل مع مركب ب. وكل مركب سوف يمتلك عددا من التكوينات الفوقية، بمعنى أن ب يحتوي على ب، بَ، بً. وسوف يستجيب الجهاز المناعي لهذا الأنتيجين كما أن خلايا -ب المتفاعلة مع التكوينات الفوقية سوف تستحث. وسوف يحتوى مصل الحيوان على أجسام مضادة أ (A)، ب (B)، بَ (B/) وبً (B//)، جـ (C)، د (D). مشتقة من كل خلايا - ب التي كانت قد استحثت، بمعنى: مصل مضاد عديد النسائل.

إن أول خطوة في إنتاج الجسم المضاد الوحيد النسيلة، هو إعداد معلق من الخلايا المطلوبة، خلايا - ب وخلايا سرطان نخاع العظام (ميلوما myeloma). ويوجد داخل طحال الحيوان المبدأ primed خلايا - ب التي يمكن استحثاثها لتنتج أجساما مضادة التي تتفاعل مع الأنتيجين. فإذا أزيل الطحال، بعد

→ فترة قصيرة من التحدي بالأنتيچين، فإنه يمكن تحضير معلق وحيد الخلية والذي سوف يحتوى على خلايا - ب التي استحثت، أ ب بَ جـ د، وخلايا الطحال الأخرى، ط (S). ولاتوجد خلايا متفاعلة مع بَ في الوقت الراهن. وتدور بآلة الطرد المركزي خلايا الطحال وخلايا سرطان نخاع العظام م (m) إلى أن يتكون راسب ثم تدمج معا باستخدام بولي إيثيلين جليكول. وتضاف الخلايا بعد هذه الخطوة، عند تخفيف مناسب، إلى آبار (عيون) wells طبق المزرعة النسيجية. ويكون تركيز الخلايا ماهو مأمول ألا يكون أكثر من هجين واحد مضافا في كل بئر (عين). ولن تندمج كل خلايا - ب المتفاعلة مع الأنتيچين مع خلية سرطان نخاع العظام، بمعنى جـ وبعض الهجن المشتقة من خلايا - ب المتفاعلة مع الأنتيچينات الأخرى، إكس X، سوف تتولد. وتزرع الخلايا على وسط النمو المحتوى على هيبوزانثين وأمينوبتيرين وثايميدين (HAT) لتقتل خلايا سرطان نخاع العظام الحساسة، التي لم تندمج. وتموت خلايا الطحال غير المندمجة طبيعيا بعد أيام قليلة. ويمكن أيضا أن تندمج خليتان من خلايا الطحال، أو من خلايا سرطان نخاع العظام، ولكن هذه تموت فى عملية الانتخاب، والتي ستعيش فقط وتتكاثر هي الهجن السرطانية (hybridomas) من أم (am)، ب م (bm)، بَ م (b/m) دم (dm)، إكس م (xm). وتختبر الآبار (العيون) التي تبين نموا لإنتاج الجسم المضاد. وفي هذا المثال تكون المعايرة للجسم المضاد الذي يرتبط بالأنتيچين، لذا فإن إكس م (xm) سوف تستبعد. ويسمح للخلايا فى الآبار (العيون) الموجبة أن تنمو ويجب بعد ذلك أن تنسل cloned لتأسيس أن كل الجسم المضاد، إنما هو مشتق في الواقع من خلية مفردة، أي أنها بهذا وحيدة النسيلة. ويمكن تحقيق هذا بتخفيف الخلايا إلى مستوى، يؤكد بأن خلية واحدة فقط هي التي أضيفت لكل بئر (عين) من المزرعة النسيجية، أو بإنماء خلايا مخففة في أجار طري soft agar والتقاط النسائل المفردة. وفي هذا الشرح فإن هذا يؤكد بأن ب م (bm) و د م (dm) منفصلتان. وبعد عدد من دورات التنسيل، فإن ذلك يؤسس أن الخلايا التي توجد في كل وعاء vessel عبارة عن خلايا وحيدة النسيلة. وسوف تنمو الهجن السرطانية بكميات أكبر وسوف يمكن تحليل الأجسام المضادة لمعرفة نوعها النظير ونوعيتها specificity. وسوف يتم إكثار الهجن السرطانية التي تنتج الجسم المضاد بالخصائص المطلوبة، في أوعية مزارع كبيرة، حيث يمكن الحصول على ١ مجم / مل من الجسم المضاد النوعي. وبديلا عن ذلك فيمكن حقن الخلايا في التجويف البريتونى لفأر، حيث تنمو فيه لتنتج سائل استسقائي ascites fluid محتويا حتى امجم/ مل من الجسم المضاد النوعي. وفي كل هذه الأطوار فمن المهم تجميد الخلايا، وبذا يمكن استعادتها عند الحاجة إليها. وفي هذا المثال فإن ب م (bm) أنتجت الجسم المضاد ب (B) الذي يرتبط للتكوين الفوقى المطلوب بالميل المطلوب، وقد كان من النوع النظير isotype المضبوط لاستخدامه فى مزيد من الفحوصات عن وظيفة الجزيء الذي يتفاعل معه. وتتفاعل أ (A)، د (D) مع الجزيئات الأخرى على الأنتيچين، ويجب أن تحفظ الهجن السرطانية أ م (am) و دم (dm) مجمدة لاستخدامها في وقت لاحق. وترتبط بَ 'B بيعض التكوينات الفوقية مثل ب B ولكن الجسم المضاد كان ذا ميل منخفض جداً ولم يكن هو الجسم المضاد المناسب للبحث الجاري current. كما يمكن أيضا الاحتفاظ به للاستخدام في نظام معايرة مختلف حيث تكون له الخصائص المطلوبة.

ومع ذلك، فإن هجن الأورام تعيش، لأن خلايا - ب تمدها بإنزيم ناقل فوسفوريبوزيل للهيبوزانثين (HPRT). والخلايا التي تنمو تكون لها الخصائص المتطلبة مثل الآباء - أي القدرة على أن تنمو إلى مالانهاية، من سرطان نخاع العظام والقدرة على إنتاج الجسم المضاد من خلية - ب. إن المزارع المنتجة للأجسام المضادة من نوعية مطلوبة، يجب أن يتم التعرف إليها بمعايرة مناسبة، بمعنى: تغربل screened. ومن الضروري أيضا تأسيس أن المزارع عبارة عن وحيدة النسيلة. ولهذا الغرض، فإن خلايا مفردة تؤخذ من هذه المزارع وتنمى وبذا تنتج نسيلة. وهذه النسيلة، حيث إنها ناتج خلية مفردة، سوف تصنع جسما مضادا من نوعية مفردة. وهذه الهجن السرطانية، المنتجة للأجسام المضادة المطلوبة، تنمى بعد ذلك في أوعية مزارع كبيرة، أو أنه يمكن حقنها في التجويف البريتوني peritoneal cavity للفئران. وفي الحالة الأخيرة، فإن السائل الاستسقائي ascitic fluid المنتج يكون محتويا على كميات كبيرة من الجسم المضاد. ويمكن تجميد خلايا الهجن السرطانية وتحفظ لمدد طويلة من الوقت، من قبل أن تجدد retrieved وتستخدم ثانية.

وسوف تعطى هذه التقنية كاشفا reagent، وهو الجسم المضاد وحيد النسيلة، حيث تكون كل هذه الجزيئات متطابقة. وسوف يكون لها نفس النوع المناظر isotype والنوع البديل allotype والنوع ذاتي التخصصية idiotype والنوعية specificity والميل affinity. وعلى النقيض، فإن المصل المضاد الناتج بواسطة الحقن الأنتيچين في حيوان تجريبي سوف يكون خليطا من الأجسام المضادة المتباينة heterogeneous، لا تتفاعل غالبيتها حتى مع الأنتيچين المحصن immunizing antigen. وعلاوة على ذلك، فإن نفس المصل المضاد لايمكن أن يعاد إنتاجه مطلقا، ولا حتى عندما يستخدم نفس الحيوان. وبناء عليه، فإن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، هي كواشف محدَّدة يمكن أن تنتج إلى مالانهاية على نطاق كبير، وهي توفر مادة قياسية، بحيث يمكن استخدامها بواسطة معامل في كل أنحاء العالم، في دراسات تتراوح من التعرف identification إلى عد enumeration الخلايا المختلفة وتنويع الدم blood typing وتشخيص المرض. وتستخدم أيضا بتزايد في محاولات علاج ومنع المرض.

المناعة الوسيطة بالخلية (المناعة الخلوية)Cell-mediated Immunity

من الصعب تعريف الاستجابات الوسيطة بالخلية، نظرا لأن دفاعات العائل ضد المادة الغريبة، تتضمن فعلا تعاونيا بين التفاعلات السائلية والوسيطة بالخلية. ويعتمد إنتاج الجلوبيولين المناعي على عوامل منتجة، بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت واللاقمات الكبيرة، ووظائف فاعلة effector لعدد من الخلايا تكون معتمدة reliant على الجسم المضاد. وبناء عليه، فإن المناعة الوسيطة بالخلية، تميل لأن تستخدم في تفاعلات دفاع العائل، التي يؤدي فيها الجسم المضاد دورا تابعا subordinate.

تكون الاستجابات النوعية الوسيطة بالخلية وسيطة بنوعين مختلفين من الخلايا الليمفاوية - ت التي تملك جزيء سي دي - ٨ (CDB) على سطوحها والتي تتعرف على قطع الأنتيجين، التي تكون متشاركة مع جزيئات قسم -١ من معقد التوافق النسيجي الموجود على الخلية الهدف الأعظم، الموجود على الخلية الهدف مسببة تحللها. أما التعرف المحدد بقسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، فيرى مع خلايا -ت التي تمتلك علامة سي دي - ٤ CD4. وتفرز هذه الخلايا مركبات نشيطة أحيانيا، تعرف بالليمفوكاينات lymphokines، عندما تستحث بمعقد الأنتيجين/ قسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم. وتدخل خلايا - ت سي دي - ٤⁺ (CD4⁺) في نشاطين رئيسيين كل منهما وسيط فيه الليمفوكاينات التي تنتجها. (١) فهي تدخل في التفاعلات الوسيطة بالخلية، لأن الليمفوكاينات يمكنها أن تساعد في إزالة الماده الغريبة باستدعاء وتنشيط الخلايا البيضاء leucocytes الأخرى وحفز استجابة التهابية. (٢) كما تدخل في توليد استجابة مناعية والتحكم فيها، بسبب أن بعض الليمفوكاينات المنتجة عبارة عن عوامل نمو وتمايز للخلايا الليمفاوية-ت و ب.

ويمكن لأنواع أخرى من الخلايا، أن تسهم في آليات الدفاع الوسيط بالخلية، ولكن هذه لاتمتلك مستقبلا نوعيا لأنتيجين. وفي الحقيقة، يمكن لكل خلايا الدم البيضاء أن تسهم في دفاعات الجسم الوسيطة بالخلية. فالخلايا القاتلة طبيعيا يمكنها أن تدمر الخلايا المصابة بالڤيروس وبعض الأورام. وتعد الخلايا اللاقمة في غاية الأهمية في الاستجابات الوسيطة بالخلية. كما تؤدي الخلايا اللاقمة وحيدة النواة mononuclear

phagocytes دورا مركزيا في المناعة وفي الاتزان بين الخلايا homeostasis . وهذه الخلايا مع الخلايا البيضاء المتعادلة، سوف تقوم بالتقام المادة الغريبة، ويمكنها أن تحرر مركبات نشيطه أحيائيا. وتنتج أيضا الخلايا الإيوسينوفيلية والقاعدية وسائط الالتهاب. فوجود جسم مضاد نوعي على سطح أنتيچين معين، يمكنه أن يحسسها opsonize للالتقام الخلوي، ولكنه يمكنه أيضا أن يؤدي إلى تدمير الأنيچين بواسطة سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية antidody - dependent - cell - cytotoxility (ADCC) .

السمية الخلوية الوسيطة بالخلية Cell-mediated cytotoxicity

يمكن لبعض تحت العشائر من الخلايا الليمفية وخلايا نخاع العظام، أن تدمر الخلايا الهدف التي تكون وثيقة الارتباط بها. إن الأطوار العملية المسؤولة عن ذلك تكون متشابهة لمختلف أنواع الخلايا، على الرغم من أن المركبات التي تكون وسيطة في التعرف إلى الهدف تكون مختلفة.

الخلايا الليمفاوية – ت سامة الخلايا Cytotoxic T-lymphocytes

الخلايا – ت سامة الخلايا (خلايا – ت س T_c-cells) عبارة عن الخلايا الليمفاوية – ت الصغيرة التي تشتق من الخلايا الساقية في نخاع العظام. وتنضج هذه الخلايا في الغدة الزعترية، حيث تكتسب فيها مستقبلا لأنتيچين، يكون نوعيا لقطعة أنتيچين مشبوكة مع نواتج معقد التوافق النسيجي الأعظم. إن معظم الخلايا الوسيطة في سمية الخلايا المحددة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم عبارة عن سي دي –٨$^+$ $CD8^+$ وبناء عليه، تتعرف إلى الأنتيچين الذي يكون مشبوكا مع أنتيچينات قسم –١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وأن نحو ١٠٪ تكون سي دى –٤$^+$ ($CD4^+$) وبناء عليه، فإنها تكون محددة بقسم –٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. إن أكثر وظيفة أهمية لهذه الخلايا، تكمن في إزالة الخلايا المصابة بالفيروس. ومع ذلك، فإنها سوف تدمر الخلايا السرطانية والخلايا غير المتوافقة نسيجيا histoincompatible ؛ بمعنى: رفض زراعات النسيج. وفي بعض المواقف، فإنه يمكنها أيضا أن تدمر الخلايا المصابة بالبكتيريا داخلية الخلايا.

خلايا سامة الخلايا غير المحددة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم

MHC-unrestricted cytotoxic cells

يستطيع عدد من عشائر الخلايا المتراكبة overlapping جزئيا أن تقوم بالقتل غير المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وهذه تشمل مايطلق عليها الخلايا القاتلة طبيعيا (NK)، والخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاين lymphokine activated killer (LAK) والخلايا القاتلة (K). ولا واحدة من هذه الخلايا تقتل في نمط نوعي للأنتيچين وبالإضافة فإن الآليات المستخدمة قد تتباين بين مختلف الأنواع.

إن معظم الخلايا التي لها القدرة على أداء القتل الطبيعي، لها شكل ظاهري مثل الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة granular ولها مدى هدفي واسع. ولم يتم حتى الآن التعرف إلى المستقبلات الموجودة على الخلايا القاتلة طبيعيا NK التي يتم بها التعرف إلى الهدف. وأنها سوف تدمر الخلايا المصابة بالفيروس وخلايا الورم والخلايا المتباينة وراثيا allogenic ولكنها قد بينت أيضا، بأنها تنتج عددا من السايتوكاينات، متضمنة إنترفيرون جاما.

وخلايا الدم المحيطي، أوخلايا الطحال المزروعة في وجود إنترليوكين -٢ تعطي خلايا سامة الخلية قوية. وأنه من المحتمل أن هذه تكون الخلايا القاتلة طبيعيا و/ أو خلايا -ت التي لم تعد بعد مظهرة، لتحديد معقد التوافق النسيجي الأعظم. وقد استخدم هذا النوع من الخلايا في علاج بعض الأورام. فتزرع خلايا-ت الخاصة بالمريض في المعمل مع إنترليوكين -٢ ثم تعاد إلى المريض. ويمكن أن يوجد موقف مشابه عندما تزرع خلايا - ت مع مولدات الانقسام mitogens. إن خلية - ت المعاملة بهذه الطريقة، تظهر تأثيرات سامة للخلايا دون تحديد لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

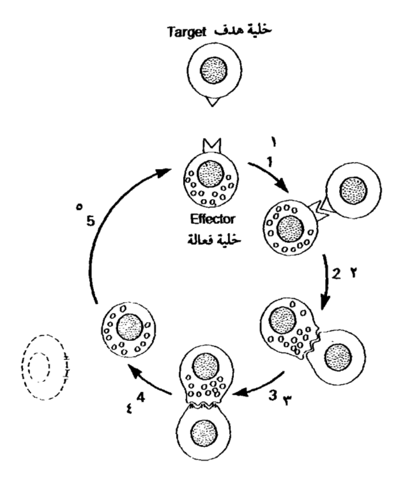
ولعدد من أنواع الخلايا القدرة على تدمير المادة الغريبة، بواسطة سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). وكما يقترح الاسم فإن الاستجابة سامة الخلايا (كيلنج = قتل= سيتو: خلية) تكون وسيطة عن طريق الخلايا معتمدة على وجود الجسم المضاد. والخلايا التي تؤدي هذا النشاط، يكون لها مستقبل لجزء القطعة المتبلورة Fc من

الجلوبيولين المناعي وهي، بناء على ذلك، قادرة على الارتباط بالأهداف المغطاة بالجسم المضاد. وقد تعتمد الآليات التي تؤدي لتدمير الخلية الهدف بهذه الخلايا الفعالة، التي تسمى أحيانا الخلايا القاتلة، على الخط النسيلى lineage للخلية المسؤولة. ويبدو أن عددا من أنواع الخلايا، يمكن أن يقوم بالسمية الخلوية غير المحددة بمعقد التوافق النسيجي. وتعتمد الطريقة المستخدمة، ومن ثم التقسيم، على الإشارة المستخدمة لتتوسط في التعرف. فعلى سبيل المثال، يمكن أن تقتل خلية ليمفاوية كبيرة محببة هدفًا، بواسطة سمية الخلايا المعتمدة علي الجسم المضاد والوسيطة بالخلية (ADDC) إذا كان الجسم المضاد، المرتبط بالخلية الهدف، عمل كوسيط في عملية التعرف. ومع ذلك، ففى غياب الجسم المضاد، فإن نفس الخلية يمكنها أن تدمر الهدف بالقتل الطبيعي. وفي الحاله الأولى يمكن أن يطلق على الخلية اسم الخلية القاتلة، وفي الحالة الأخيرة تسمى الخلية القاتلة طبيعيا.

والخلايا البيضاء المتعادلة تعد خلايا ملتقمة والتي عادة تدخل internalize الممرضات وتقتلها داخل خلويا. وفي بعض المواقف قد يكون الهدف كبيرا جدا، مثل الدودة الطفيلية، بحيث لايمكن أن تؤخذ بالخلية. فإذا كان الطفيل مغطى بالجسم المضاد، فإن الخلايا المتعادلة يمكن أن ترتبط بالممرض، بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة وتكون وسيطة في إزالتها بالقتل الخارج خلوي. وفي هذه الحالة فإن الخلية المتعادلة، سوف تكون خلية قاتلة وسيطة لسمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADDC) ضد الديدان الطفيلية.

آلية التحلل Lytic mechanism

لقدتم وصف ثلاثة أطوار متميزة في سمية الخلايا الوسيطة بالخلية: (١) الارتباط بالهدف، (٢) معاودة ترتيب الحبيبات السيتوبلازمية وتحرير محتوياتها، و(٣) موت الخلية الهدف (الشكل رقم ١٢ ,٤).



شكل رقم (١٢ , ٤). آلية السمية الخلوية الوسيطة بالخلية. للخلية الفعالة مستقبل يكون قادرا على الارتباط بالخلية الهدف التي تمتلك تركيبا خارجيا ligand(V). ويمكن أن تكون هذه هي القطعة المتبلورة Fc للجلوبيولين المناعي، إذا كانت الخلية الفعالة وسيطة لسمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADDC) أو معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC/ الأنتيجين أو على تغييرات في مستوى مركب متعرف عليه بواسطة خلية قادرة على القتل الطبيعي. وتؤدي هذه التراكيب على الخلايا الهدف والخلايا الفعالة إلى تكوين اقتران conjugate بين الخلية الفعالة/ الخلية الهدف (١). وبعد الارتباط بالخلية الهدف يعاد ترتيب حبيبات الخلية الفعالة ويبدو أنها تحتشد congregate على الغشاء ملاصقة للخلية الهدف (٢)، وتتحرر محتويات الحبيبات في فراغ بين الخليتين (٣) والتي يعقبها موت الخلية الهدف (٤). ولا تعطب الخلية الفعالة وبعد ذلك تتقدم لتدمر خلية هدف أخرى (٥).

إن تراكب apposition خلية الهدف والخلية الفعالة يعد ضروريا، لتجنب تحرر المركبات السامة في مواقع يمكن، منها أن يسبب ضررا. وما إن يتكون اقتران conjugate بين الخلية الفعالة/ الخلية الهدف حتى تظهر الحبيبات السيتوبلازمية، لتصبح معادة الترتيب ومتركزة على جانب الخلية الملاصق للخلية الهدف. بعدئذ تتحرر محتويات

الحبيبات في فراغ بين الخليتين. ويوجد على الأقل ثلاثة أنواع مختلفة من المركبات المخزونة داخل الحبيبات، والتي يمكنها أن تسبب موت الخلية، إذ تحتوي خلايا - ت والخلايا القاتلة طبيعيا NK على البرفورين perforin الذي هو عبارة عن بروتين وحيد الجزيء monomeric قريب لمكون المكمل C9. وفي وجود أيونات الكاسيوم Ca^{2+} ترتبط وحيدات الجزيء بغشاء الخلية الهدف وتبلمر polymerize لتكون ثقبا pore عبر الغشاء transmembrane. وهذا يقلب upsets التوزارن الأسموزي للخلية مؤديا لموت الخلية. كما تحتوي الحبيبات أيضا على اثنين من أنزيمات أسترة السيرين serine esterases والتي قد تؤدي دورا في تحطيم الخلية الهدف. كما ينتج أيضا عدد من المركبات السامة الأخرى بواسطة الخلايا سامة الخلايا متضمنة، عامل تقرح الورم - ألفا (TNF-α)، والسم الليمفي lymphotoxic (TNF-β)، وإنترفيرون - جاما والعامل سام الخلايا من الخلايا القاتلة طبيعيًا. وهذه العملية وحيدة الاتجاه unidirectional والتي تدمر فيه فقط الخلية الهدف. بعدئذ يمكن للخلية الفعالة أن تتحرك وتستبعد خلية هدف أخرى.

إنتاج الليمفوكاين Lymphokine production

يعتمد الذراع الآخر للمناعة الوسيطة بالخلية على إنتاج الليمفوكاينات من الخلايا الليمفاوية - ت المنشطة بالأنتيچين. ويمكن لهذه المركبات التي تنتج في نمط نوعي للأنتيچين أن تعمل بطريقة غير نوعية بالنسبة للأنتيچين لتستدعي recruit وتنشط وتنظم الخلايا الفعالة بالقوة، التي يمكن بها أن تواجه combat العوامل المعدية.

ويعود فضل المرجع الأول المدَّون عن إنتاج الليمفوكانيات إلى روبرت كوخ Robert Koch عام ١٨٨٠. فقد كان كوخ يدرس الاستجابة الخلوية لراشحات filtrates من مزارع للكائنات الدقيقة، التي سببت السل الرئوي. وقد أدى حقن الأنتيچين النقي (تيوبركيولين tubrculin) في جلد أفراد محصنين إلى تفاعل وصل قمته خلال ٢٤ إلى ٧٢ ساعة. وقد تميزت الاستجابة بالاحمرار reddening والانتفاخ swelling وقد كانت مصحوبة بتراكم الخلايا الليمفاوية ووحيدات الخلية والخلايا القاعدية. وبسبب المدى الزمني للتفاعل، فقد أصبح هذا التفاعل معروفا الآن بفرط الحساسية النوع المتأخر delayed-type hypersensitivity (DTH) كما سميت بالخلايا المسؤولة بالخلايا الليمفاوية

- ت لنوع فرط الحساسية المتأخر (T_D أو T_{DTH}). وسريعا ما تم بيان أن تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة لم تكن وسيطة بالجسم المضاد، ولكنها كانت مسببة بمركبات، الليمفوكاينات، المنتجة بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت. وقد تم حديثا جدا بيان أن الخلايا المنتجة لليمفوكاينات تمتلك جزيء سي دي - ٤ (CD4)، وأنها، بناء على ذلك، تتعرف إلى الأنتيچين مشاركة مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المرتبط بالغشاء. وعلى الرغم من أن هذه الخلايا قد رمز لها أصلا بالرمز T_{DTH} فإنها متطابقة مع تحت مجموعة من خلية ت المساعدة helper-T cell (T_H) طالما يدخل الأنتيچين في الاعتبار، وخلايا - ت سي دى - ٤ ⁺ ($CD4^+$)، والتي لايزال يشار إليها عادة بأنها خلايا - ت المساعدة، حيث تكون بناء على ذلك قادرة على الوساطة في كل من الأنشطة المساعدة ومايسمى بتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة بواسطة إنتاج الليمفوكاينات. وعلى الرغم من أن مصطلح فرْط الحساسية المتأخرة، يقترح عملية مرض إلا أن لليمفوكاينات وظيفة فسيولوجية تسبب فقط في بعض المواقف حدوث بعض العواقب المرضية.

وحيث إن خلايا ت (T_H) هي سي دي - ٤⁺، فإن خلية تحمل جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بمصاحبة قطع الأنتيچين، تكون مطلوبة لتؤدي وظائفها الواقية. وأنواع الخلايا الرئيسية المسؤولة هي بناء على ذلك اللاقمات الكبيرة وخلايا - ب. إن تجهيز processing الأنتيچين وتقديمه بواسطة هذه الخلايا، قد تم وصفه أعلاه.

ويمكن أن تنقسم خلايا - ت المساعدة إلى نوعين على أساس الليمفوكاينات التي تنتجها، ومن ثم الوظائف الرئيسية التي تشجعها (الجدول رقم ٥, ٤). فتنتج خلايا ت ~م١~ (T_H1) إنترليوكين - ٢ وإنترفيرون جاما (IFN-γ) على حين تنتج خلايا ت ~م٢~ (T_H2) إنترليوكين - ٢ وإنترليوكين - ٥. ويفرز كل من تحت العشيرتين إنترليوكين - ٣ وعامل استحثاث المستعمرة (CSF) الذي يدعم تكشف الخلايا المحببة واللاقمات الكبيرة (GM-CSF). وهذه فقط بعض من عديد السايتوكاينات التي تنتج بواسطة خلايا من الجهاز المناعي. والسايتوكاينات عبارة عن مركبات متحررة من خلايا نوعية، تظهر استجابة معينة من خلايا أخرى لاتعمل عليها. وينتج عدد من هذه المركبات بواسطة الخلايا الليمفاوية (الليمفوكاينات) ووحيدات الخلية monocytes (الكاينات الوحيدة)

monokines وهي مبينة في الجدول رقم (٦ , ٤) . وتتباين الاستجابات المسببة بواسطة هذه المواد ولاترىبطها علاقة . ويمكن أن يكون للسايتوكاينات آثار متعددة بطبيعتها الخاصة ، لدرجة أنها قد تتباين بين مختلف الخلايا الهدف . كما توجد أيضا تفاعلات معقدة intricate بين مختلف السايتوكاينات التي تعتمد على المركب المسؤول وحالة تمايز الخلايا المستجيبة .

جدول رقم (٥ , ٤). خواص تحت أنواع خلايا - ت م المساعدة (T_H).

		ت م-١ (T_H1)	ت م-٢ (T_H2)
علامات الخلية cell markers		سي دي -٤	سي دي - ٤
الليمفوكاينات			
	إنترفيرون جاما	++	-
	إنترليوكين -٢	++	-
	عامل تقرح الورم -بيتا*	++	-
	عامل تقرح الورم - ألفا	++	+
	عامل استحثاث المستعمرة GM - CSF للخلايا المحببة والخلايا الوحيدة +	++	+
	إنترليوكين -٣	++	++
	إنترليوكين -٤	-	++
	إنترليوكين -٥	-	++
	إنترليوكين -٦	-	++
تنشيط اللاقمة الكبيرة		+	+
فرط الحساسية المتأخرة		+	-

* عامل نخر الورم .

\+ عامل استحثاث مستعمرة الخلايا الحبيبية .

جدول رقم (٦ ، ٤). السايتوكاينات ذات الأهمية في الجهاز المناعي. وتعمل العديد من المركبات المفصلة أدناه تآزريا synergistically لإنتاج آثارها الحيوية.

السايتوكاين Cytokine	المصدر Source	الهدف Target	التأثير Effect
الإنتركيولينات ١-٨*			
عامل نخر الورم-ألفا **	اللاقمات الكبيرة	اللاقمات الكبيرة	تنشيط وزيادة نشاط
عامل نخر الورم-بيتا	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا المحببة	الخلية سامة الخلايا
		الخلايا الطلائية الداخلية	والتصاق الخلايا البيضاء
		هايبوثالاماس	بالطلائيات الداخلية
		hypothalamus	والحمى وبروتينات الطور
			الحاد والهدم الخلوي
إنترفيرون-ألفا●	الخلايا البيضاء	كل الخلايا البيضاء	تأثير ضد فيروسي
وإنترفيرون-بيتا			وإستحثاث التعبير عن
			قسم - ١ من معقد
			التوافق النسيجي الأعظم
			ومضادة للتكاثر.
إنترفيرون-جاما	الخلايا الليمفاوية -ت	خلايا الأنسجة	تأثير ضد فيروسي
	الخلايا القاتلة طبيعياNK	الخلايا الطلائية الداخلية	واستحثاث على قسمى
			١ . ٢ من معقد التوافق
			النسيجي الأعظم، والتنشيط.
اللاقمات الكبيرة (M)	اللاقمة الكبيرة	المنشئات المخصصة	
عامل استحثاث المستعمرة●●	الطلائية الداخلية	committed progenitors	
	الخلايا الليفية		تستحث الانقسام
الخلايا المحببة (G)	اللاقمات الكبيرة	المنشئات المخصصة	والتمايز
عامل استحثاث المستعمرة	الطلائية الداخلية		
	الخلايا الليفية		
الخلايا المحببة -	الخلايا الليمفاوية - ت	المنشئات غير الناضجة	النمو
اللاقمات الكبيرة - GM،	اللاقمات الكبيرة	المنشئات المخصصة	التمايز
وعامل استحثاث المستعمرة	الطلائية الداخلية	اللاقمات الكبيرة	التنشيط
CSF			

عامل تثبيط هجرة	الخلايا الليمفاوية – ت	اللاقمات الكبيرة	تثبيط الهجرة
اللاقمة الكبيرة MIF			
عوامل الجذب الكيميائي	الخلايا الليمفاوية	الخلايا البيضاء	تجذب إلى موقع الإصابة
	اللاقمات الكبيرة		أو عطب النسيج
	الخلايا المحببة		
عامل تحول النمو -بيتا	الخلايا الليمفاوية –ت	الخلايا الليمفاوية –ت	تثبيط التنشيط
	اللاقمات الكبيرة	اللاقمات الكبيرة وغيرها	تنظيم النمو
Transforming growth factor-β			

* أنظر جدول رقم (٤ , ٤) ؛ ** عامل نخر الورم ؛ ● إنترفيرون ؛ ●● عامل استحثاث المستعمرة.
اللاقمات الكبيرة macrophages = هي كل الخلايا الملتقمة من الخط النسيلي لوحيدات النواة mononuclear lineage.

وبالإضافة إلى الخلايا ت (T_H) التي يظهر أن وظيفتها الرئيسية هي إنتاج الليمفوكاينات، فإن التفاعلات الوسيطة بالخلية الأخرى تؤدي إلى تحرير السايتوكاينات. وتنتج خلايا – ت التي قد تم تنشيطها، لتقوم بتسميم مختلف خلايا الليمفوكاينات، تماما كما تفعل خلايا – ب عندما تستحث بالأنتيچين. وعموما، تتحكم السايتوكاينات في نمو وحركة وتمايز الخلايا الليمفاوية، ولكنها تظهر أيضا تأثيرا مماثلا في الخلايا البيضاء الأخرى وبعض الخلايا غير المناعية. وعلى الرغم من أن التقسيم ليس مطلقا إلا أنه يبدو أن خلايا ت م-٢ تكون متكيفة لتعمل كخلايا ت – المساعدة التقليدية وذلك لتنشيط وتمايز خلايا –ب بسبب أنواع الليمفوكاينات التي تنتجها (انظر تنشيط خلية –ب أعلاه والجزء الخاص بتوليد الاستجابات المناعية)، على حين أن خلايا تم-١ تنتج مركبات تتحكم في تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة ونمو خلية – ت.

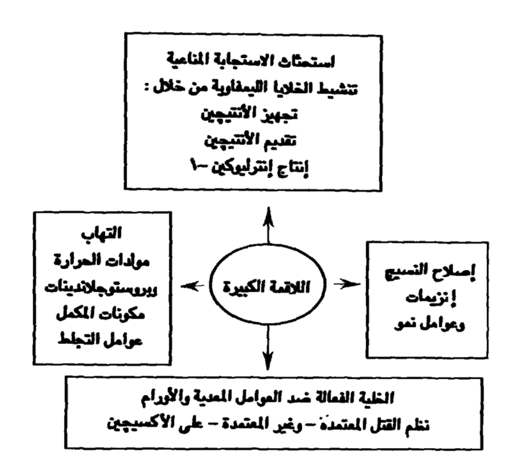
إن الإشارات المضبوطة والآليات المتحكمة في تنشيط خلايا – ت وتحرير الليفوكاينات غير معروفة. فتحت المجموعة (المجموعات) من خلايا سي دي -٤+ التي تكون منشطة، بواسطة معقد معين من معقد التوافق النسيجي الأعظم/ قطعة الأنتيچين سوف تحدد نوع وكميات الليمفوكاين المنتجة. وتشمل عوامل التحكم

الأخرى موقع النسيج، وكمية الأنتيچين وحالته الفيزيائية، ونوع الخلية المقدمة للأنتيچين، وحالة إتاحة الخلايا المستجيبة وتنشيطها. وسوف يحدد التوازن بين مختلف الليمفوكاينات المنتجة الاستجابة المتولدة. فمثلا، إذا أنتجت كميات كبيرة من إنترليوكين -٤ وإنترليوكين -٥ وكانت خلايا - ب المستجيبة موجودة، فإن إنتاج الجسم المضاد سوف يكون الصفة الأساسية للاستجابة. وإذا أنتج انترليوكين -٢ بعدئذ فإن نمو خلية - ت سوف يستحث على حين أن إنترفيرون - جاما (INF- γ)سوف يكون له تأثيرات متعددة متضمنة تنشيط اللاقمةالكبيرة.

دور اللاقمات الكبيرة Role of macrophages

إن للاقامات الكبيرة القدرة على أن تقوم بمتنوع مدهش، من مختلف الوظائف (الشكل رقم ١٣ , ٤). فهي تؤدي دورا أساسيا في عديد من نواحي المناعة الوسيطة بالخلية إذ تكون مسؤولة عن بدء initiation الاستجابة، كخلية مقدمة للأنتيچين، وكخلايا فعالة تملك نشاطات قاتلة للميكروبات microbicidal وقاتلة للسرطان tumouricidal. وهي أيضا تنتج عددا من السايتوكاينات (أو أكثر دقة الكاينات الوحيدة monokines) والتي تعمل كجزيئات تنظيمية. وتشارك هذه الكاينات الوحيدة في الالتهاب والحمى وتؤثر في عمل خلايا أخرى. كما يمكن للاقمات الكبيرة أيضا إنتاج مختلف الإنزيمات والعوامل التي تكون مسؤولة عن إعادة التنظيم والإصلاح عقب عطب النسيج. ومع ذلك، فحيث إنها تحتوي على العديد من المركبات المهمة حيويا، فإنها بذاتها يمكنها أن تسبب عطبًا إذا تحررت هذه الإنزيمات والعوامل بطريقة غير مناسبة.

وتتحسن العديد من هذه الأنشطة في اللاقمات الكبيرة، التي يكون قدتم **تنشيطها activated**. وتبدى اللاقمات الكبيرة الساكنة المؤخوذة من التجويف البريتوني للفأر نشاطا قليلا، مبيدا للميكروبات، أو مبيدا للأورام، أو قد لاتبديه. ومع ذلك، فإذا عرضت هذه الخلايا إلى ليمفوكاينات منتجة بواسطة خلايا - ت بعدئذ فإنها تستطيع أن تقوم بهذه الأنشطة بكفاءة وفعالية. ويعد تنشيط اللاقمات الكبيرة عملية معقدة، تكون مدفوعة بواسطة العديد من المركبات. ولقد اقترح بأن عملية التنشيط تحدث

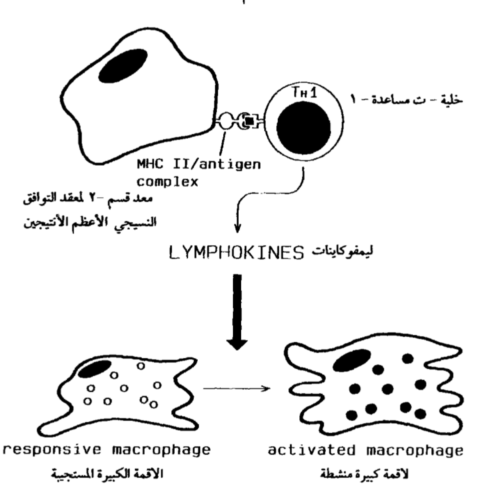


شكل رقم (١٣ , ٤). الدور المركزي للاقمات الكبيرة. تعمل اللاقمات الكبيرة كخلايا فعالة منتجة مركبات تكون سامة للكائنات الدقيقة والأوليات والأورام. وهى مهمة في الطور الاستحثائي inductive phase للاستجابة المناعية وتسهم في الالتهاب وإصلاح النسيج.

على مراحل مع الوظائف المختلفة الفعالة، يتم التعبير عنها عند أطوار مختلفة. إن المراحل الانتقالية بين هذه الأطوار، سوف تكون محكومة بمختلف المركبات. وتظهر اللاقمات الكبيرة من مختلف المواقع في الجسم صفات مختلفة، بمعنى: أنها متباينة جدا heterogeneous، وسوف تكون لها مطالب تنشيط مختلفة. ولوحيدات الخلايا بالدم القدرة على قتل عدد من الكائنات الدقيقة. فإذا زرعت هذه الخلايا في المعمل (خارج الجسم in vitro) عندئذ تفقد بعض هذه القدرة. ويؤدي تعريض الخلايا المزروعة لليمفوكاينات إلى استعادتها للنشاط المبيد للميكروبات، وتنشط أيضا مسارات القتل الأخرى.

ويتغير عدد من صفات الخلية المظهرية والوظيفية أثناء التنشيط وتتباين درجة التغير مع مختلف أطوار التنشيط. إن قدرة الخلية على الانتشار على السطح، وحجم الخلية ومستوى ونشاط عدد من جزيئات الغشاء، والإنزيمات الداخل خلوية كل منها سوف تزيد. وتميل كل هذه الآثار لأن تصنع من اللاقمة الكبيرة خلايا أكثر كفاءة وفعالية. ويعد إنترفيرون جاما مركبا قوى التنشيط للاقمة الكبيرة، حيث يزيد أخذ الأنتيچينات، وذلك بتحسين التعبير عن مستقبلات القطعة المتبلورة Fc والمكمل. ويمكن أن يؤدي هذا إلى أخذ أكثر واستبعاد فعال للأنتيچين، ويساعد ذلك في رفع أنشطة الإنزيمات الداخل خلوية المسؤولة عن القتل. وحيث إن إنترفيرون جاما يسبب زيادة في التعبير عن قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، فسوف يكون هناك تقديم محسن للأنتيچين إلى خلايا - ت سي دي -٤ $^{+}$ ($CD4^{+}$). وسوف يؤدي هذا إلى إنتاج مزيد من الليمفوكاينات، وإلى استبعاد أكثر فعالية للمادة المعتدية.

وتفرز الليمفوكاينات التي تنشط اللاقمات الكبيرة بواسطة خلايا - ت سي دي - ٤ $^{+}$ $CD4$، كما قد شاهدنا غالباً بواسطة خلايا - ت م-١ (T_H1). وبناء عليه، فإن تقديم الأنتيچين بواسطة خلية مقدمة للأنتيچين سوف يؤدى لإنتاج الليمفوكاينات بواسطة خلايا - ت التي تحمل مستقبلات خلية - ت **النوعية** **specific** للأنتيچين المتورط (الشكل رقم ١٤ - ٤). وسوف تنشط الليمفوكاينات المنتخبة أي لاقمة كبيرة مستجيبة في جوار الخلايا المستجيبة. بعدئذ ستقاوم اللاقمة الكبيرة المنشطة الإصابة بالمُمْرضات، وتقتل المُمْرضات الداخل خلوية وتدمر خلايا الورم. ويبدو أن عملية التنشيط تعتمد على وجود عدد من الليمفوكاينات، التي تعمل تآزريا لتستحث التنشيط. فمثلا، يكون إنترليوكين -٢ وإنترليوكين -٤ وإنترفيرون جاما النقية غير قادرة على استحثاث المقاومة للإصابة، لكن إذا تشارك إنترفيرون جاما مع أي من الآخرين بعدئذ نلاحظ المقاومة. ومما يجب ذكره أن الليمفوكاينات المُنتَجَة، قد تؤثر في أنواع أخرى من الخلايا بالإضافة للاقمات الكبيرة.



شكل رقم (١٤ , ٤). تنشيط اللاقمة الكبيرة. تقدم خلية موجبة لقسم ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم الأنتيچين إلى خلية -ت التي تُستَحث بعدئذ لتنتج ليمفوكاينات. وهذا التفاعل نوعي للأنتيچين حيث إن خلايا -ت فقط التي تحمل مستقبلاً هي التي تتفاعل مع قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ الأنتيچين والتي سوف تنشط. وتُنشَّط بعدئذ الليمفوكاينات المنتجة أي لاقمة كبيرة توجد في الجوار vicinity. وبذا فإن الليمفوكاينات، المتحررة كاستجابة لكائن دقيق معين، قد تؤدي إلى استبعاد مختلف العوامل المُعْدية بواسطة تنشيط اللاقمة الكبيرة.

كما أن الكائن الدقيق المستحث يمكنه أيضا أن يُدَمَّر حيث إن اللاقمة الكبيرة المقدمة، سوف تتعرض أيضا إلى الليمفوكاينات. ومن المحتمل أيضا أنه حيث تكون الخلية المقدمة مصابة بعامل معين، فإن الخلايا الأخرى في الجوار سوف تكون مصابة بنفس الميكروب. وعلى الرغم من أن خلية -ت$_{م-١}$ قد إتضح بأنها هى الخلية المستجيبة، فإن خلايا -تم-٢ وخلايا -ت سي دي -٨ سوف تنتج أيضا ليمفوكاينات تكون قادرة على تنشيط اللاقمة عندما تستحث بواسطة أنتيچين.

وللاقمات الكبيرة ووحيدات الخلية بحد ذاتيهما، القدرة على إنتاج عدد من السايتوكاينات المهمة. وهذه الكاينات الوحيدة monokines تتضمن إنترليوكين -١ وإنترليوكين-٦ ومختلف عوامل إستحثاث المستعمرة وعامل نخر الورم -ألفا -TNF) (α. ويعمل عامل نخر الورم وإنترليوكين -١ مستقلين أو معا، فيكون لذلك تأثيرات في عديد من الخلايا البيضاء والأنسجة. ويكون عامل نخر الورم مسؤولاً عن النشاط المبيد للورم من اللاقمات الكبيرة، ولكنه يكون مسؤولاً أيضا عن استبعاد بكتيريا وطفيليات معينة. ويكون له تأثير تآزري مع إنترفيرون جاما في المقاومة لعدد من الإصابات الڤيروسية.

توليد الاستجابات المناعية Generation of Immune Responses

عندما نوقش تركيب النسيج الليمفي، فقد تمت الإشارة إلى أن الاستجابات المناعية تحدث في الأنسجة الليمفيه الثانوية، بمعنى: العقد الليمفاوية. وفي الفصول السابقة، تم وصف خصائص الاستجابة المناعية المكتسبة والخلايا المسؤولة عن هذه العمليات. ونحن الآن نحتاج إلى أن نعتبر الآليات التي تسهل الخطوات بين دخول الأنتيجين للعائل، وبين إنتاج الوظائف المناعية الفعالة.

إن الكائنات الدقيقة التي تخدش breach الحواجز الميكانيكية لنظام الدفاع الطبيعي innate تدخل الأنسجة وتبدأ في التكاثر. وبزيادة أعدادها، فإن بعض هذه المُمْرضات الخطيرة، وكذلك أيضا المواد المدخلة عمدا deliberately، مثل اللقاحات، فإنها تتحرك عن طريق الأوعية الليمفاوية lymphatics إلى عقدة ليمفاوية موضعية. وقد يحمل الأنتيجين بواسطة المسار الليمفي، أو يؤخذ هناك متصلا بخلية. ومن المرجح أن تكون هذه الخلية من نوع اللاقمة الكبيرة (خلية لانجرهانز في الجلد، أو الخلية النسيجية histiocyte في النسيج) أو خلية متشعبة dendritic cell. وعند الوصول إلى العقدة الليمفاوية تتحرك مختلف الأنتيجينات انتخابيا إلى مناطق، حيث يكون موجودا فيها عشائر مختلفة من الخلايا الليمفاوية. وتذهب معظم الأنتيجينات إلى النخاع حيث يتم فيه أخذها بواسطة اللاقمات الكبيرة التقليدية. ولدى الشخص المحصن تميل معقدات الأنتيچين/ الجسم المضاد للتراكم في الخلايا المتشعبة الجرابية follicular dendritic

من القشرة، وقد تثابر هناك لعدة سنوات. وتغير خلايا لانجرهانز في الجلد التي تحمل أنتيجينات من شكلها الظاهرى داخل العقدة الليمفاوية، وتوجد في منطقة حول القشرة paracortex (منطقة خلية -ت) كخلايا متشعبة بينية interdigitating .

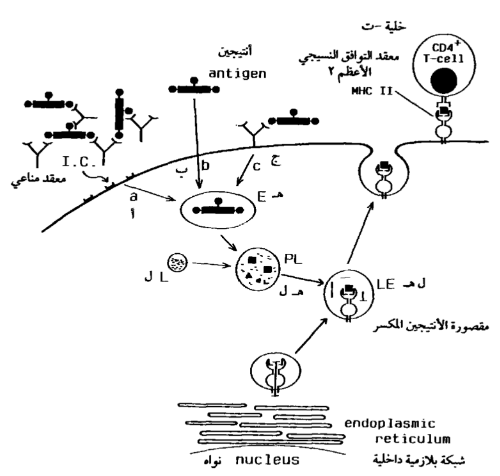
وكما تمت مناقشته سابقا، فإن توليد الاستجابات المناعية السائلية والوسيطة بالخلية تتطلب التعرف إلى الأنتيچين، وبواسطة الخلية المستجيبة، كأول إشارة وثاني إشارة من عوامل النمو/ التمايز، المنتجة بواسطة خلية -ت المساعدة. وتتعرف خلايا - $ت_م$ فقط، كما تم التأكيد على ذلك، إلى قطع الأنتيچين بمصاحبة جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. إن توزيع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيچى الأعظم يكون مقصورا، في الأحوال العادية، على خلايا معينة من الجهاز المناعي، هى الخلايا المقدمة للأنتيچين. ويمكن في بعض الأحوال أن تقوم خلايا غير ليمفية بتقديم الأنتيچين، إذا استحثت لتعبر عن مركبات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ومن أجل أن تستحث خلية - $ت_م$ يجب أن يؤخذ الأنتيچين إلى خلية غير ليمفية، ويعاد التعبير عنه على السطح بمصاحبته من مركبات قسم-٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وحيث أن مستقبل خلية -ت يتعرف إلى قطع الأنتيچين المربوطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، فإنه يجب أيضا على الخلايا المقدمة للأنتيچين أن تكون قادرة على تجهيز الأنتيچين. إن التعرف المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم قسمي ١ , ٢ بواسطة خلايا -ت سى دي -٨^+ وسي دي -٤^+ يتطلب تجهيز الأنتيچين. والمسارات التي تؤدي لمصاحبة قطعة الأنتيچين مع عنصر تحديد restriction معين تكون فقط غير معروفة unravelled . ونحن نعرف القليل جدا عن تفاصيل الطريقة التي بها ينكسر جزيء معين، لينتج قطعا تتشارك مع الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

إن الأنتيچينات التي تصبح مشاركه مع جزيئات قسم-٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، والتى تكون بناء على ذلك مسؤولة عن بدء الاستجابة المناعية بواسطة استحثاث خلايا - $ت_م$ توجد عادة خارج الخلية، بمعنى: أنتيچينات خارجية exogenous antigens . وتدخل هذه الأنتيچينات وتهضم داخل الجسم المبتلع المحلل Phagolysosome . وفي هذه المقصورة compartment، أو ربما في أي مكان آخر، تتولد أيضا ببتيدات صغيرة. وتنقل جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم التى

تكون قد أنتجت بواسطة آلة تخليق البروتين، إلى سطح الخلية في مثانات vesicles. ويعبر مسار هذه المثانات إلى السطح المسار الداخل خلوي endocytic وتصبح قطع الأنتيچين مرتبطة مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المخلقة حديثا (الشكل رقم ١٥ , ٤). وفي حالات قليلة يشمل التجهيز فقط الخروج عن الطبيعة denaturation أو فك طي unfolding الجزيء. ويبدو أن الانشقاق البروتيني لايكون ضروريا في هذه الأحوال، من أجل أن يرتبط مع الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

ومن المعروف، بالإضافة إلى التعدد الشكلي بسلاسل ألفا وبيتا للقسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، فإن سلسلة غير متباينة invariant تنتج أيضا. وقد وجدت هذه السلسلة غير المتباينة فقط بمصاحبة جزيئات قسم-٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المعزولة، من قبل أن تصل إلى السطح. ولقد إقترح بأن هذه السلسلة الزائدة تعمل كقناع mask يغطي موضع ارتباط الببتيدة على جزيء قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، حتى يصل المعقد إلى مقصورة خلوية، والتي يكون قد جهز فيها الأنتيچين. وهي قد تتحكم أيضا في نقل جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى موضع، حيث تكون قد تكونت فيه الببتيدات، وعند هذا الطور ربما بسبب تغيرات في الظروف البيئية، مثل الأس الهيدروچيني، فإن السلسلة غير المتباينة تتحرر، وتصبح قطعة الأنتيچين مقيدة بمكانها. وينقل هذا المعقد من قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم والأنتيچين إلى سطح الخلية.

والآن تكون الخلية المقدمة للأنتيچين، قد أنتجت واحدة من الإشارات اللازمة لتنشيط خلية - $ت_م$، بمعنى: الأنتيچين بارتباطه مع قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، أما الإشارة الأخرى، إنترليوكين -١، فتكون أيضا قد أنتجت بواسطة الخلية المقدمة للأنتيچين. وتمتلك خلايا - ت الساكنة resting، (وخلايا -ب) بمعنى غير المستحثة، مستقبلا لإنترليوكين -١. وإذا أطلق triggered هذا المستقبل عندما يكون مستقبل الأنتيچين مشغولا أيضا، بعدئذ تستحث الخلية للعمل. ثم تبدأ خلية -ت في إنتاج إنترليوكين -٢، وهو عامل نمو لخلية -ت، والذي سوف يدعم نموها ذاتها وخلايا -ت الأخرى، بمعنى: نشاط هرموني ذاتي autocrine ونشاط هرموني شبيـه



شكل رقم (١٥ , ٤). مسار إنتاج معقد قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ البيتيد. يوخذ الأنتيجين الخارجي في مثانة بواسطة عدد من المسارات اعتمادا على نوع الخلية المسؤولة. فمثلا، يكون ذلك بواسطة مستقبل القطعة المتبلورة Fc التي تكون وسيطة في أخذ المعقدات المناعية immune (I.C) complexes (أ)، غير نوعي (ب) أو بواسطة الجلوبيولين المناعي السطحي على خلية -ب (جـ). وبمجرد أن تدخل الجسم المبتلع phagosome (هـ) فإنها ترتبط بالجسم المحلل lysosome (ل) ويحدث تحلل الأنتيجين داخل الجسم المبتلع المحلل phagolysosome (ل هـ). وغير معروفة الآليات التي تضمن عدم التحلل الكامل للأنتيجين لكن عند هذا الطور فإن الأنتيجين، الذي جهز حاليا، يدخل في اتصال مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي. ويكون قد تم تخليق هذه الجزيئات، وتكون قد دخلت في تحورات ما بعد الترجمة في الشبكة البلازمية الداخلية وجهاز جولجي. وعندما تتشارك أول سلسلتين متعددتى الشكل -الفا وبيتا مع ببتيدة فإنهما يصبحان سلسلة غير متباينة invariant chain (I). ويعتقد بأن هذه السلسلة غير المتباينة تشغل شق Cleft ارتباط الأنتيجين من جزيء قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وبمجرد أن ينتقل جزيء قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المتشارك مع السلسلة غير المتباينة للسطح، فإنه يدخل إلى مقصورة compartment تحتوي على الأنتيجين المكسر (ل هـ). وتتحرر السلسلة غير المتباينة ويرتبط الأنتيجين المقطّع بالشق المعرض الآن والذي تكوّن بين التكوينين الرئيسيين domains ألفا-١ وبيتا-١. ويكمل جزيء قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي المربوط بالأنتيجين رحلته للسطح، وبذا يكون قد تولد معقدا، بمقدوره أن يستحث خلية -ت سي دي -٤+.

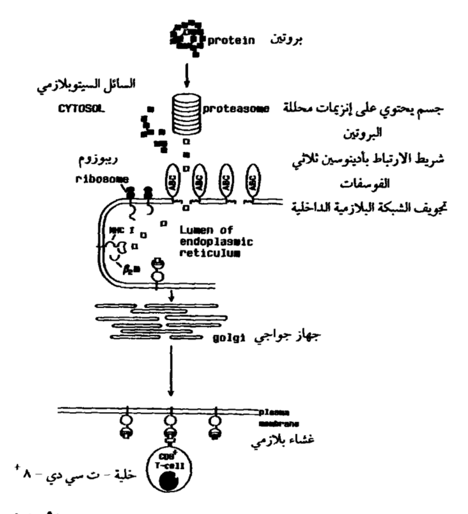
paracrine . وسوف تنتج هذه الخلايا بالتالي ليمفوكاينات أخرى تستحث تنشيط خلايا -ب المطلوقة triggered بالأنتيچين إلى خلايا بلازما، منتجة للجسم المضاد، أو يؤدي إلى تكشف خلايا -ت الفعالة effector .

وتتولد الاستجابات المناعية في الأنسجة الليمفية الثانوية مثل، العقد الليمفاوية. حيث إن عددا من الخلايا والمركبات، يجب أن تتفاعل كلها معا، فإن البناء المعماري architecture للنسيج الليمفي الثانوي، قد نشأ من أجل عمل استحثاث كفء لاستجابة مناعية. وفي الاستجابة المناعية الثانوية تكون الخلايا المسؤولة عند أطوار مختلفة من التنشيط، بمعنى أنها خلايا ذاكرة تكون قد تعرضت فعلا للأنتيچين. وبناء عليه، فإن إشارات عامل النمو قد لاتكون حرجة هكذا ولكنه هو الأنتيچين المتشارك مع مركبات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم الذي لايزال مطلوبا.

وتتعرف خلايا -ت سي دي -٨⁺، كما رأينا، إلى قطع الأنتيچين المتشاركة مع جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وتمتلك كل الخلايا ذات الأنوية جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على سطحها، وبناء عليه فمن المتوقع أن تكون قادرة على تقديم قطع الأنتيچين إلى خلايا -ت سامة الخلايا، التي تكون في معظمها محددة بقسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وتظهر بعض خلايا -ت سي دي -٤⁺ أيضا سمية خلوية، وبناء عليه فيكون قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولاً. وتكون خلايا -ت سي دي -٨⁺ مسؤولة أساسا عن استبعاد الخلايا المصابة بالفيروس. وتتكاثر هذه الممرضات داخل خلية العائل، وبناء على ذلك، فإنه يمكن اعتبار أنتيچيناتها منتجة داخليا. وتتخلق السلاسل الخفيفة من قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، مثل جزيئات قسم -٢، بواسطة الريبوزومات على سطح الشبكه البلازمية الداخلية. وتنتج الجزيئات داخل غشاء الشبكة البلازمية الداخلية، ومن ثم بعد تكوين الجزيء الكامل، فإنها تتحور في جهاز جولچي، قبل أن يتم نقلها إلى السطح. وتشفر فقط السلسلة الثقيلة من جزيء قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم داخل معقد التوافق النسيجي الأعظم. وتوجد هذه السلسلة على سطح الخلية متصلة اتصالاً غير تساهمي non covalently بالجلوبيولين الدقيق - بيتا - ٢ . وقد اقترح

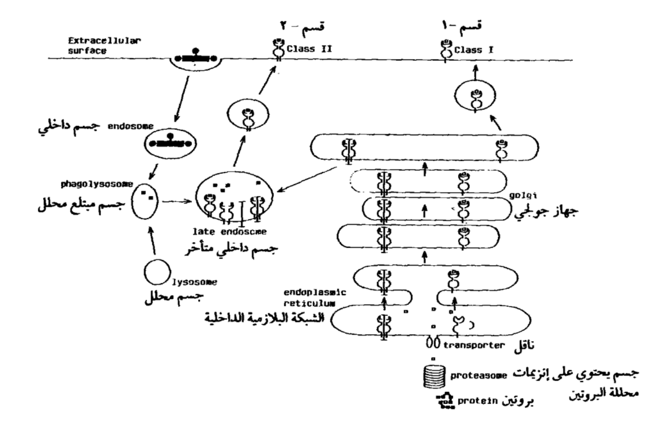
حديثا أن القطع المنتجة داخليا من الببتيدات الفيروسية، بمعنى المخلقة بواسطة الآلة التكاثرية replicative machinery للعائل، تصبح متشاركة مع السلسلة الثقيلة قبل، أو عندما، تتشارك مع الجلوبيولين المناعي -بيتا ٢. بعدئذ ينقل المعقد الكامل، قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع قطعة الببتيد المتصلة، إلى سطح الخلية حيث يمكن التعرف إليه بواسطة خلايا -ت سي دي -٨+.

إن قطع الأنتيچين المتشاركة مع جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون مشتقة من الجزيئات المنتجة داخليا، التي تكون قد تخلقت في السيتوبلازم. ولقد أمكن حديثا التوضيح الجزيئي لمسار التقديم بواسطة جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ١٦ , ٤). وتتكسر البروتينات الڤيروسية والبروتينات الأخرى في السيتوبلازم، بواسطة تراكيب خاصة تعرف بالجسم المحتوي على إنزيمات محللة البروتين proteasomes. وتحتوي المعقدات متعددة المكونات على إنزيمات من شأنها أن تولد ببتيدات قصيرة من البروتينات السيتوبلازمية. ويشفر لاثنين على الأقل من أجزاء المكون component بواسطة چينات توجد في منطقة قسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم. وتؤخذ الببتيدات التي تتولد إلى الشبكة البلازمية الداخلية، بواسطة جزيء ناقل، يشفر له أيضا داخل منطقة قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وللناقل transporter تركيب مماثل لجزيئات النقل الأخرى الموجودة في الكائنات حقيقية النواة وأولية النواة. وتكون هذه الجزيئات عائلة من البروتينات، تسمى أشرطة الارتباط بأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP- binding cassettes (ABC) والتي تستخدم الطاقة من التحلل المائي hydrolysis لأدينوسين ثلاثي الفوسفات، لتسهل حركة مختلف البروتينات والأيونات والمضادات الحيوية عبر الأغشية. وبمجرد أن تدخل الببتيدات المجهزة إلى الشبكة البلازمية الداخلية، فإنها تتشارك مع السلسلة الثقيلة لقسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم والجلوبيولين الدقيق -بيتا-٢ لتكون تركيبا يُنْقل بعد ذلك إلى سطح الخلية، عن طريق معقد جولچي.



شكل رقم (١٦ , ٤). مسار تكوين معقد قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ البتيد. يحتوي بروتين (■ ■ ■) مخلق في السيتوبلازم على التكوين الفوقي epitope لخلية-ت (□). وينشطر البروتين في الجسم المحتوي على إنزيمات محللة للبروتين proteasome وتنتقل البيتيدات المتولدة إلى الشبكة البلازمية الداخلية بوساطة أشرطة cassettes الارتباط بأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP (ABC). وترتبط البيتيدة مع جزيء قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم وتنقل إلى غشاء الخلية.

ويؤكد فصل مساري تقديم الأنتيجين، على أن الأنتيجين الداخلي يتشارك من جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، على حين أن البيتيدات المشتقة من الأنتيجينات الخارجية، ترتبط مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ١٧ , ٤). فالبروتينات التي تُخَلَّق في السيتوبلازم تُجَهَّز وتنقل للشبكة البلازمية الداخلية، حيث تصبح متشاركة مع جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي



شكل رقم (١٧ , ٤). تقديم الأنتيجينات المتولدة خارجيا والمتولدة داخليا. تجهز الأنتيجينات داخلية التولد وتتولد البيتيدات (□). وتتشارك هذه البيتيدات مع جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم وتذهب إلى سطح الخلية إلى حيث يتم التعرف إليها بواسطة خلايا - ت سي دي -٨⁺. وتؤخذ الأنتيجينات خارجية التولد إلى داخل الخلية endocytosed، وتكسر جزئيا وتدخل البيتيدات (■) الجسم الداخلي المتأخر endosome. وتتشارك داخل هذه المقصورة مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، التي يكون قدتم إنتاجها في الشبكه البلازمية الداخلية. وتتفاعل جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع السلسلة غير المتباينة (I) invariant chain التي توجه المعقد إلى الجسم الداخلي المتأخر. وبعد أن ترتبط البيتيدات بجزيء قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ينقل إلى سطح الخلية، حيث يتم هناك التعرف إليها بواسطة خلايا -ت سي دي -٤⁺.

الأعظم المنتجة حديثا. وعند هذا الموقع الذي هو موضع الارتباط على جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المخلقة حديثا، يكون غير معرض inaccessible نتيجة لوجود السلسلة المتباينة. بعدئذ تؤخذ مباشرة جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع ببتيدة الارتباط إلى سطح الخلية. أما جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق

النسيجي الأعظم مع السلسلة غير المتباينة المتصلة، فتأخذ طريقها لجسم داخلي متأخر endosome، حيث تتعرض للببتيدات المشتقة من المادة المدخلة. وداخل هذه المقصورة تفقد السلسلة المتباينة، وتقيد bound ببتيدة. بعدئذ تنقل جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى سطح الخلية. وبناء عليه، فإن الموقع الذي يجهز فيه الأنتيچين يحدد ما إذا كان سيتشارك مع قسم -١ أو مع قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وقد تم التسجيل عن استثناءات من هذه القاعدة، عندما ينتج موقع التخليق، أو المميزات الأخرى في جزيئات منتجة داخليا ثم ترتبط مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وبنفس الطريقة فإن الأنتيچين الخارجي بدلا من أن يرتبط مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، فقد يصل إلى موقع تشارك قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ الببتيد ويعبر عنه في مضمون قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وقد تم وصف ذلك في مواقف، حيث تؤخذ فيها كميات كبيرة من الأنتيچين بواسطة الخلايا المقدمة للأنتيچين. ويفسر هذا الفصل في مسارات التجهيز لماذا تكون خلايا -ت سي دي -٤⁺ وخلايا - ت سي دي -٨⁺ مسؤولة عن تدمير الأنتيچينات خارجية التولد exogenously وداخلية التولد endogenously على الترتيب.

ويولد تجهيز الأنتيچين، سواء من قسم -١ أو -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، ببتيدات، تتشارك بعدئذ مع تجويف ارتباط الببتيدة peptide binding groove لعناصر التحديد، بمعنى: جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم. ولاتعرف الآليات التي تحدد أي الببتيدات ستنتج من بروتين معين، لكن بعض المعلومات متوافرة عما يكون التكوين الفوقي epitope لخلية -ت. إن خصائص الببتيدات التي تشتمل على قطع الأنتيجين المتشاركة مع قسم -١ أو -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، تختلف في عدد من المظاهر. فمن بروتين واحد يبدو وجود تكوين فوقي سائد، عادة من ٨ أحماض أمينية في الطول، الذي يرتبط بجزيء معين من قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. أما بالنسبة لقسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم فيبدو أن الببتيدات تكون متباينة heterogeneous وأكبر قليلا عن الببتيدات المرتبطة بقسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

ولا تعطي مسارات التجهيز أي آلية، يكون من شأنها أن تمكن العائل من التفريق بين جزيئات الذات والجزيئات الغريبة. وإنه من المقترح أن العديد من جزيئات قسم - ١ و -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تظهر عند السطح، متصلة مع قطع من جزيئات الذات. ومن المحتمل بأن كثافة قطع الذات للفرد، تكون منخفضة جدا لتطلق استجابة، عندما يكون الجزيء الغريب، والذي من المرجح أن ينتج، أو يؤخذ بكميات كبيرة، موجودا فإنه يجعل خلية -ت النوعية ترى كفاية من الأنتيچين على سطح الخلية المطلوب تنشيطها. وسوف نناقش أدناه الآليات الأخرى، التي تؤدي إلى التحمل tolerance ؛ أي عدم التفاعل ضد الذات.

وبناء على ذلك، فإن جزيئات قسم -١ و -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون حرجة لتوظيف خلايا -ت. فإذا لم يصبح الأنتيچين متشاركا مع هذه الجزيئات عندئذ، فسوف لاتوجه استجابة مناعية معتمدة على خلية -ت ضد هذا الأنتيچين. وحيث إن جزئيات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون متورطة في بدء الاستجابات المناعية، بواسطة تقديم قطع الأنتيچين إلى خلايا - تم ، فإنها يمكن أن تتحكم سواء حدثت الاستجابة أم لا. وقد تم بوضوح بيان أن مستوى أي استجابة مناعية ضد أنتيچين معين، إنما تكون محكومة بواسطة جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وأن الچينات التي تشفر لهذه الجزيئات، بمعنى چينات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، تكون بناء على ذلك قد تمت الإشارة إليها على أنها **چينات الاستجابة المناعية(Ir genes) Immune response genes** .

ويجب أن يكون واضحا أنه، إذا لم يتشارك الأنتيچين مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم للفرد، فإنه بعد ذلك لاتتولد الاستجابة المناعية. وحيث إن معقد التوافق النسيجي الأعظم يشفر لجزيئات تكون متعددة الشكل، سوف تقوم خلايا بعض الأفراد بتقديمها، وبناء عليه تستجيب إلى، بعض قطع الأنتيچين، على حين أن خلايا من أفراد آخرين سوف لاتفعل ذلك. ومن حسن الحظ فإن أكثر من قطعة أنتيچينية، يمكن أن تتولد من كل مُمْرض pathogen، وإلا فإن التي لاتستجيب لتتابع معين سوف تكون عرضة لهذا الكائن الدقيق. وعلاوة على ذلك، يمكن أن يكون لدى الأفراد ستة چينات مختلفة لقسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، وبناء على

ذلك تكون هناك فرصة متزايدة لبعض القطع، التي سوف ترتبط بواحد على الأقل من جزيئاتها من قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وباستخدام أنتيچين بسيط يحتوي على تكوين فوقي مفرد لخلية -ت وسلالات نقية الخط inbred من الفئران، فإنه يمكن التعرف إلى الأنماط المظهرية phenotypes المستجيبة responder وغير المستجيبة. وقد أوضح هذا أنها تكون محكومة بچينات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم للتأثير چينات الاستجابة Ir genes). وهذا الموقف الذي يحدث كله أو لا يحدث all or none لايشاهد مع الأنتيچينات المعقدة، حيث سوف تنتج العديد من مختلف تعقيدات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ قطع الأنتيچين. ويستتبع ذلك مستويات مختلفة ونوعية في الاستجابة، التي سوف تستحث عند الأفراد الذين لديهم جزيئات مختلفة من قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، والذين يكونون بناء على ذلك قد أنتجوا مختلف معقدات معقد التوافق النسيجي الأعظم/ الأنتيچين، على خلايا هم. وإنه من المعقول التوقع بأن استجابة أعظم سوف تتولد في العائل، الذي يكون قد أنتج عديدا من مختلف القطع المتشاركة مع عدد من نواتج قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، مقارنة بفرد يكون لديه عدد قليل من قطع الأنتيچين المتشاركة مع واحد فقط أو اثنين من جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

ويمكن أيضا التحكم في تأثيرات جينات الاستجابة المناعية على مستوى مستقبل خلية -ت. فإذا لم يكن لدى فرد خلية -ت بمستقبل يمكنها من التعرف إلى معقد معين للأنتيجين/ معقد التوافق النسيجي الأعظم، فإنه لن تتولد بعدئذ استجابة مناعية. وتتولد ذخيرة reptretoire مستقبل خلية -ت في الغدة الزعترية، حيث يتم فيها إعادة ترتيب جينات خلايا -ت غير الناضجة لتعطى مستقبلا وظيفيا. إن خلايا -ت التي تتفاعل تقاطعيا cross-react بقوة شديدة مع جزيئات الذات تحذف deleted مثلما يحدث للخلايا التي لاتتفاعل مستقبلاتها مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم. وبناء عليه، فإن خلايا -ت التي تتفاعل بضعف مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم تُنتَخب، لتنضج وتترك الغدة الزعترية. وعندما تتقابل هذه الخلايا مؤخرا مع معقد أنتيچين/ معقد التوافق النسيجي الأعظم، فإن وجود الأنتيچين يقوي التفاعل الضعيف بين مستقبل خلايا -ت/ معقد التوافق النسيجي الأعظم مؤديا إلى إشارة استحثاث

تنتقل إلى خلية -ت . وإذا كان لأكثر من سبب أن حذفت استجابة خلية -ت لتشكيل configuration معين من معقد التوافق النسيجي الأعظم أو أحبطت، أو لم تتكون، فإنه بعدئذ لاتتولد استجابة مناعية ضد هذا الأنتيچين. ويوجد ما يعرف بالثقب hole في ذخيرة repertoire خلية -ت .

ويوجد في العقدة الليمفاوية خلية مقدمة للأنتيچين، تكون قد جهزت الأنتيچين وقدمته إلى خلية -ت سي دي -٤ $^{+}$ في إطار قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. إن خلايا -ت التي تتعرف إلى المعقد الذي يشمل معقد التوافق النسيجي الأعظم/ الأنتيچين، والتى تكون قد استحثت بواسطة إنترليوكين -١ تتكاثر وتنتج إنترليوكين -٢ الذي يسبب مزيدا من التكاثر وإنتاج مختلف الليمفوكاينات الأخرى. وسوف تشتمل هذه الليمفوكاينات على عوامل نمو ونضج لخلايا -ب وللخلايا الفعالة الأخرى. وسوف تستحث خلايا -ب، التي يوجد عليها جلوبيولين مناعي سطحي، حيث يمكن أن يرتبط بالأنتيجينات الموجودة بالعقدة الليمفاوية، ومن ثم بهذه الليمفوكاينات وتتكشف إلى خلايا بلازما منتجة للجسم المضاد. وسوف يترك الجسم المضاد المنتج بواسطة هذه الخلايا في وعاء ليمفى مُصدر، ويدخل الدم عند القناة الصدرية. عندئذ يقوم الجهاز الدموي بتوزيع الجسم المضاد خلال الدوران وإلى سوائل الجسم، اعتمادا على النوع المناظر الذي تم إنتاجه. بعد ذلك سوف يتفاعل الجسم المضاد مع الأنتيچين الذي يقابله ويساعد على تدميره. وسوف تستحث خلايا -ت الفعالة غير الناضجة، التي تفاعلت مع الأنتيچين في الدم المحيطي، أو في العقدة الليمفاوية، لتعطي خلايا ناضجة فعالة، ثم تترك العقدة الليمفاوية وترجع عن طريق الدم إلى موقع الإصابة لتساعد في تدمير المُمْرض.

إن الضرورة لمثل هذه الآلية المعقدة للتعرف بواسطة خلايا -ت قد يصعب فهمها في البداية. وتتعرف خلايا - ب إلى الأنتيچين الحر، ولكن لماذا لاتستطيع خلايا - ت؟، ومن المحتمل أن يكمن الجواب في حقيقة أن خلايا -ت نشأت لتكمل فعالية نظام الدفاع السائلى. ويعد الجسم المضاد سلاحا فعالا ضد المُمْرضات الخارج خلوية سواء كانت لوحدها، أو بمصاحبة عوامل أخرى (مثل المكمل) أو خلايا (مثل الخلايا اللاقمة). ومع ذلك، فإذا استطاع المُمْرض أن يخترق خلية عائل، وأن يحيا بعدئذ،

فإنه يكون حقا في مأمن من تأثيرات الجسم المضاد. وقد نشأت خلايا -ت لتتصدى لهذه الكائنات المُمرضة، وبناء عليه فإنها تحتاج أن تتعرف إلى الخلايا المصابة. وتوجه منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم خلية -ت إلى سطح الخلية الهدف. ومن ثم، فعلى الرغم من أن هذه الخلايا تكون فعالة في تدمير الخلايا المصابة، وأن الفرد بالتعرف إلى تراكيب الذات (أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم) فإنها يمكن أن تدخل في خطر تدمير الذات. بناء عليه، وبالتوازي، فإنه يبرز الاحتياج لمساعدة خلية -ت كإشارة ثانية في تنشيط الخلايا الفعالة. ويعطي هذا الفرصة لإزالة، أو عدم استحثاث الخلايا الذاتية قوية التفاعل (انظر التحمل tolerance، أدناه).

إن الوظيفة الرئيسية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، هو أن يتأكد من أن خلية -ت تقوم بعمل اتصال مع الأنتيجين على سطح الخلية. ولا تستطيع هذه الخلايا أن تدمر الميكروبات الخارج خلوية، كما أنها سوف تتثبط في إزالة الكائنات المُمْرضة الداخل خلوية، إذا لم تستطع أن ترتبط مع الأنتيجينات الحرة. وعند الإصابة الڤيروسية، بعد الدخول المبدئي للكائن المُمْرض، عندما تكون آلية العائل التكاثرية تقوم بتخليق دقائق خلْفة progeny الڤيروس، فإنه لايمكن الكشف عن وجود أي عامل معد. وعند هذا الطَور تتشارك قطع الأنتيجين مع المنتجات الجينية لقسم -١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم ويعبر عنهما معا على سطح الخلية. إن قتل خلية العائل بواسطة خلية -ت سامة الخلايا، سوف يمنع إنتاج الڤيريونات virion الخلفة. وتتعرف خلية -ت سامة الخلايا إلى اثنين من الملامح قبل شن الهجوم striking: (أ) الإصابة الڤيروسية عن طريق وجود قطع الأنتيجين و (ب) سطح الخلية بواسطة قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ويرتبط مستقبل خلية -ت لكل هذه الوحدات entities ويزيل الخلية الهدف. وإنه ليس كافيا استخدام هذه الخلايا، لتدمير دقائق ڤيروسية حرة مفردة، لأن الجسم المضاد يمكنه أن يفعل ذلك.

أما بخصوص البكتيريا والأوليات الداخل خلوية، أي القادرة على التكاثر مستقلة، فإن تدمير الخلايا المصابة لابد وأن ينتج عنه انتشار dessimination الكائن المُمْرض. وفي هذا الموقف، فإن الخلايا الفعالة لاتزال في حاجة لأن تتعرف إلى الخلايا المصابة. وهنا أيضا، يدخل معقد التوافق النسيجي الأعظم في عملية التعرف، ولكن

استراتيجية مختلفة يجب أن تستخدم، لتدمير الكائن الممرض. وتكون اللاقمات الكبيرة هي المكان العادي لحدوث الإصابة، لذا فإنه يجب أن يستخدم عنصر تحديدي restriction element مختلف. وتعتبر قطع الأنتيچين المتشاركة مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم- إشارة لسطح اللاقمة الكبيرة- وخلايا -ت سي دي -٤+ لإنتاج الليمفوكاينات، التي تنشط اللاقمة الكبيرة إلى حالة يمكن فيها قتل الكائن الممرض داخل خلويا. وإذا هرب الكائن الممرض، لأن الخلية الهدف قد تم قتلها، عندئذ تكون الليمفوكاينات قد نشطت اللاقمات الكبيرة الأخرى الموجودة في الجوار. وسوف تدمر الكائنات الممرضة التي تدخل أي خلية من هذه الخلايا، بسبب البطارية المعززةمن المركبات المبيدة للميكروبات.

ويجب عند توليد أي استجابة مناعية تنشيط خلايا-ت، لتنتج «عوامل مساعدة». وسوف تقوم خلايا -ب التي تنتج الجسم المضاد النوعي للأنتيجين بإدخال internalize هذا الأنتيچين من خلال الجلوبيولين المناعي السطحي. ومرة ثانية، فإن الخلية، خلية -ب تكون هى الهدف لخلية -ت لكي تتعرف وأن قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم يكون هو الإشارة المستخدمة لإنتاج الليمفوكاين، عندما يكون ذلك مطلوبا. وسوف تؤدي خلايا تقديم الأنتيچين الأخرى وظيفة مشابهة، هي التأشير signalling لخلية -ت المستجيبة، لتنتج عوامل مساعدة في جوارها داخل العقدة الليمفاوية، حيث إن خلايا -ب المتفاعلة ضد الأنتيچين من المرجح أيضا أن تكون على مقربة مما يجري. ويجب أن تعمل خلايا -ت اتصالا communicate وتفاعلا مع الخلايا الأخرى من أجل عمل الاستجابة المناعية المناسبة، كما أن المركبات المشَفَّر لها بواسطة معقد التوافق النسيجي الأعظم، تقوم بالتأكيد على أن التفاعلات الخلوية المطلوبة تحدث بكفاءة.

التحكم في الاستجابات المناعية Control of Immune Responses

يمكن أن يستحث أي أنتيجين نوعين من الاستجابة، إما المناعة immunity أو التحمل tolerance. فالتحمل ماهو إلا اكتساب acquisition عدم تفاعلية نحو أنتيچين معين. ويعتمد تولد المناعة، أو التحمل بدرجة كبيرة على الطريقة التي يتقابل فيها الجهاز المناعي بالأنتيچين. وبمجرد أن يُسْتَحث الجهاز المناعي، فإن الخلايا المشمولة تتكاثر وتنتج

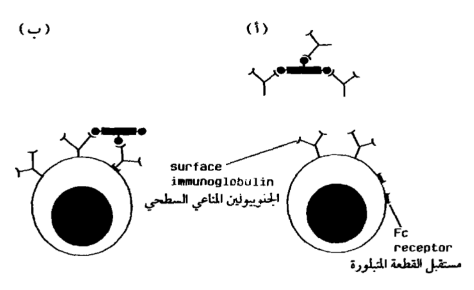
استجابة سوف تستبعد العامل المعتدي. وإنه من الضروري بعدئذ أن تخمد dampen down الخلايا المتفاعلة، وأن تعمل مختلف آليات التغذية الاسترجاعية feedback من أجل تحقيق ذلك.

دور الأنتيجين Role of antigen

إن المنظم regulater الابتدائى لأي استجابة مناعية، إنما هو الأنتيچين نفسه. وهذا يعطي معنى، حيث إنه من المهم أن تبدأ استجابة، عندما يدخل الأنتيجين إلى العائل. وبمجرد أن يستبعد فإنه من الإهدار wasteful، وفي بعض الحالات يكون من الخطر، أن يستمر الجسم في إنتاج آليات فعالة. ويستحث الأنتيچين الجهاز المناعي من خلال مستقبلات نوعية؛ وما إن يتوقف حدوث ذلك، فإن الخلايا تتوقف عن أن تنشط وتموت. وسوف تكون قد تكونت خلايا ذاكرة، لتتفاعل إذا ما عاود الأنتيچين ملاقاتها re-encountered.

دور الجسم المضاد Role of antibody

تُنَظَّم العديد من النظم الأحيائية بواسطة منتج، يثبط التفاعل بمجرد الوصول إلى مستوى معين. إن مثل هذا النوع من التغذية الاسترجاعية السالبة، تشاهد مع الجسم المضاد، إذ تؤدي إزالة الجسم المضاد بواسطة الحمل المصلي plasmaphoresis أثناء فترة الاستجابة إلى زيادة في تخليق الجسم المضاد. وفى العديد من الحالات، فإن حقن الجسم المضاد المتكون يحبط بشدة الاستجابة. وقد يكون فعل الجسم المضاد بواسطة قفل التكوينات الفوقية على الأنتيچين، ولذا فإنه لايستطيع بعد ذلك أن يستحث الخلية من خلال مستقبلها (الشكل رقم ١٨ , ٤). وعلاوة على ذلك، باعتبار أن الجسم المضاد كجزء من المعقد المناعي، فإنه قد يثبط مباشرة خلية -ب. وفى هذا الموقف فإن الارتباط المتزامن للأنتيچين بالجلوبيولين المناعي السطحي، وبمستقبلات القطعة المتبلورة على سطح خلية -ب يؤدي إلى إشارة سالبة تقفل switches off إنتاج الجسم المضاد.



شكل رقم (١٨ , ٤). تثبيط خلايا -ب بواسطة الجسم المضاد. يمكن للجسم المضاد أن يحبط إنتاج الجسم المضاد بطريقتين. (أ) قفل الأنتيچين antigen blocking. لابد أن يرتبط الأنتيچين بالجلوبيولين المناعي السطحي الموجود على خلايا -ب ليستحث إنتاج الجسم المضاد. فإذا وجدت تركيزات عالية من الجسم المضاد، فسوف تتكون المعقدات المناعية التي سوف تحجب mask بفعالية كل التكوينات الفوقية على الأنتيچين، وبذا فلن تستحث خلايا -ب. (ب) ربط المستقبل - التقاطعي receptor cross linking. فإذا وجدت معقدات مناعية يمكنها أن ترتبط بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc عندما يتفاعل الأنتيچين أيضا مع الجلوبيولين المناعي السطحي، عندئذ تتولد إشارة من شأنها أن تثبط تخليق الجسم المضاد.

وحيث ترتفع مستويات الجسم المضاد، فسوف يكون هناك تنافس بين الجسم المضاد وبين مستقبل خلية -ب. وسوف يكسح mop up الجسم المضاد الأنتيچين بفعالية، مؤديا لخفض تركيزه. وبالتالى فإنها فقط خلايا -ب تلك التي يكون لها مستقبل شديد الميل للأنتيچين هي التي سوف تستحث، ومن ثم تنتج جسما مضادا شديد الميل. ولهذا السبب فإن التغذية الاسترجاعية، يعتقد بأنها أهم قوة دافعة في نضج الميل، affinity.

دور المعقدات المناعية Role of immune complexes

كما سبق وصفه، فإنه بإمكان المعقدات المناعية أن تحبط إنتاج الجسم المضاد، عن طريق التفاعل مع مستقبلات القطعة المتبلورة على خلايا -ب. وفي بعض الأحيان

فإن الجسم المضاد يزيد الاستجابة المناعية، خاصة عندما يكون الأنتيچين في وفرة. وتعتم هذه العملية على جزء القطعة المتبلورة من الجسم المضاد، ويعتقد بأنه يعمل بواسطة تحسين أخذ الأنتيچين، بواسطة خلايا معينة مقدمة للأنتيچين. ولقد وجد أن الجلوبيولين المناعي م (IgM) يكون أكثر كفاءة في هذا الإطار، على حين أن الجلوبيولين المناعي ج (IgG) يكون عادة مثبطا. وعند بداية الاستجابة يتم إنتاج الجلوبيولين المناعي م الذي يمكنه أن يتسحث تخليق الجلوبيولين المناعي، وعندما يتم نضج الاستجابة، فإن الجلوبيولين المناعي ج المنتج سوف يميل لتثبيط إنتاج الجسم المضاد.

خلايا -ت المنظمة Regulatory T-cells

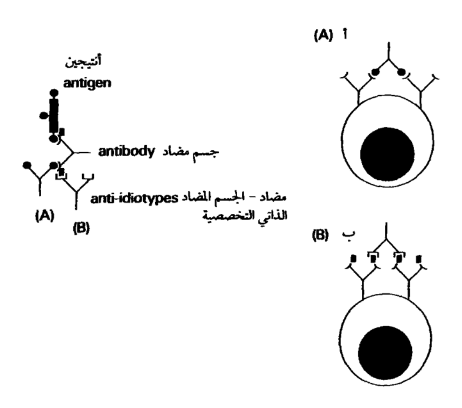
تتحكم خلايا -ت م في توليد الخلايا الفعالة، بواسطة إنتاج العوامل المساعدة. ومع ذلك فإن العوامل التي تستحث اتساع أعداد خلية -ب وخلية -ت لاتعمل إلى مالا نهاية. وتنتج أيضا عوامل النضج التي تتحكم في التمايز النهائي إلى خلايا فعالة. وتحت تأثير هذه الليمفوكاينات الأخيرة، يتثبط فعل عوامل التكاثر، أساسًا عن طريق جعل الخلية الفعالة غير مستجيبة unresponsive لتأثيراتها.

وقد وصفت خلايا ليمفاوية -ت أخرى من شأنها أن تمد إشارات سالبة للجهاز المناعي. وتحد limit خلايا -ت هذه، التي يطلق عليها أحيانا خلايا -ت المثبطة supperssor T-cells (خلايا Ts)، تكشف الخلايا المنتجة للجسم المضاد والخلايا الفعالة. ويمكن أن يتضمن التثبيط كلا من إنتاج العوامل الذائبة والتفاعلات المباشرة بين خلية - خلية.

الأنواع ذاتية التخصصية Idiotypes

وكما تم وصفه في الفصل الثالث فإنه يمكن الاستحثاث على إنتاج مضاد - الجسم المضاد anti-idiotypic antibody، وهو جسم مضاد ضد الجسم المضاد ذاتي التخصصية. وبإجراء هذه العملية، فإنه يمكن توليد شبكة من الأنواع ذاتية التخصصية من الأجسام المضادة المتفاعلة. وقد تم تشكيل هذه التفاعلات بواسطة جيرن Jerne في نموذج شبكة الأنواع ذاتية التخصصية، التي يمكنها أن تتحكم في الاستجابات المناعية. وحيث إن

هذه الأجسام المضادة مضادة الجسم المضاد ذاتي التخصصية، فإنه يمكنها أن تستحث، أو تثبط أي استجابة مناعية بنفس الطريقة مثل الأنتيچين ومعقدات الأنتيچين/ الجسم المضاد (الشكل رقم ١٩ , ٤). ومن غير المعروف نوع الإشارات المسؤولة تمامًا عن عمليات التحكم هذه.



شكل رقم (١٩ , ٤). تنظيم خلايا -ب بواسطة التفاعلات مضادة - الجسم المضاد ذاتي التخصصية anti-idiotypic interactions. (أ) موقع مشاركة site-associated الجسم المضاد ضد - الجسم المضاد ذاتي التخصصية والذي هو عبارة عن صورة داخلية للجسم المضاد الأصلي والذي بناء عليه يمكنه أن يرتبط bind وأن يرتبط تقاطعيا cross-link مع الجلوبيولين المناعي على سطح خلايا - ب. (ب) الجسم المضاد ضد الجسم المضاد ذاتي التخصصية دون موقع مشاركة non-site associated يتولد بواسطة شبكة الأنواع ذاتية التخصصية والذي يمكنه أيضا أن يرتبط تقاطعيا مع الجلوبيولين المناعي. ويعطي كل من هذين التفاعلين إشارة لخلية -ب، والتي تعتمد على عوامل أخرى غير معروفة، يمكنها أن تكون مستحثة أو مثبطة.

التحمل Tolerance

يمكن التعرف إلى نوعين من التحمل - هما التحمل الطبيعي والتحمل المكتسب. إن عدم الاستجابة لمركبات الذات، إنما يعود إلى التحمل الطبيعي. فإذا تحطم هذا التحمل واستجاب الجسم لمركبات الذات بعدئذ، فإن مرضا للمناعة الذاتية autoimmune سوف يتكشف (انظر الفصل التاسع). ويظهر التحمل الطبيعي أثناء التكشف الجنيني، عندما يكون الجهاز المناعي في دور التكوين. ولدى الحيوانات التجريبية، فإن تقديم مادة غريبة عند وقت الميلاد يؤدي إلى التحمل. ولمثل هذه الحالة من عدم الاستجابة، لكي يحافظ maintained عليها، فإنه يجب أن تكون المادة الغريبة موجودة دائما. وبناء عليه، فإنه يعتقد أنه أثناء تكشف خلايا الجهاز المناعي، فإن تلك التي تتفاعل بمستقبلات سطوحها مع مكون للعائل، سوف لاتستبعد، ومن ثم فإن العائل سوف لايكون قادرا على الاستجابة لهذا المركب. وينشأ التحمل المكتسب، عندما يستحث مولد مناعي immunogen شديدحالة من عدم الاستجابة لنفسه. ولهذا عواقبه على دفاعات العائل، حيث إن وجود تكوين فوقي مولد للتحمل tolerogenic epitope على الكائن الممرض يمكن أن يحدث تسامحا compromise لقدرة الجسم على مقاومة الإصابة. ولدى المرضى الذين نقلت إليهم أعضاء transplant وحيثما تصنع استجابة غير ملائمة (أمراض ذاتية المناعة) فإن القدرة على استحثاث تحمل، قد تكون ذات ميزة علاجية therapeutic advantage.

وتكون خلايا -ت أكثر عرضة للتحمل tolerization عن خلايا -ب، على الرغم من أن عدم الاستجابة في خلايا -ب غير الناضجة، يكون من السهل جدا الحصول عليه. وعادة يدوم تحمل خلية -ت أطول من تلك التي تشاهد في خلايا -ب. ويمكن لأي أنتيچين، أن يستحث تأثيرات مختلفة في كل من ذراعي الجهاز المناعي. وأثناء أي إصابة، فإن العائل سوف يتعرض لمتباين من المحددات الأنتيچينية على الكائن الدقيق. وسوف توجد هذه التكوينات الفوقية عند تركيزات مختلفة، ومن المحتمل عند أوقات مختلفة أثناء الإصابة. ويمكن للتكوينات الفوقية أن تعمل، إما كمولدات مناعية، أو مولدات للتحمل. وبناء عليه، فإنه من المحتمل أن استجابة الجسم المضاد لأنتيچين معين، قد تكون واضحة تمامًا، على حين قد تغيب الاستجابة الوسيطة بالخلية، أو

العكس بالعكس vice versa . وبديلا لذلك، فإن كلا ذراعي الاستجابة المناعية قد يستحثان، أو يتحملان Tolerized .

ويمكن أن يكون أنتيچين ما مولدا مناعيا تحت مجموعة معينة من الظروف، لكنه يمكن أن يعمل كمولد للتحمل في حالات أخرى. وعموما، فإن الجرعات العالية من الأنتيجين تجعل خلايا -ب متحملة، على حين أن الجرعات القليلة المعطاة تكرارا تجعل خلايا -ت متحملة. وقد تكون الجرعة المعتدلة من نفس الأنتيچين مولدة للمناعة. وقد يكون ذلك بسبب أن الشكلين يجهزان ويقدمان على اختلاف. ولكي يتم الحفاظ على التحمل المكتسب، فإن المادة المولدة للتحمل يجب أن تثابر persist أو أن تعطى تكرارا. وربما يكون هذا ضروريا بسبب الإنتاج المستمر لخلايا -ت وخلايا -ب الجديدة التي يجب أن تصير متحملة.

وتؤدي عدة آليات دورا في النقص الانتخابي للاستجابة ضد أنتيچينات نوعية. وحيث إن لكل خلية ليمفاوية مستقبلا وحيد النوعية، فإن إزالة خلية نوعية سوف يجعل الفرد متحملا للتكوين الفوقي، الذي تتعرف إليه، وسوف يترك باقي الذخيرة دون مساس. وتعتمد هذه الآلية على جزيئات الذات المتفاعلة مع المستقبل، وتسبب استبعادها. وإنه من المقترح بأنه أثناء تكشف الخلية الليمفاوية، تدخل الخلية في طور يؤدي فيه الاتصال بأنتيچين إلى الموت، أو إلى تثبيط دائم. إن خلايا -ب غير الناضجة التي تصادف أنتيچينا لأول مرة تكون عرضة بصفة خاصة، لأن تصبح متحملة في وجود جرعات منخفضة من الأنتيچين. إن الاحتياج لإشارتين في تنشيط خلايا -ب وتوليد خلايا -ت فعالة يمكن أن يؤدي إلى التحمل. إذ تحتاج إليه كلا نوعي الخلايا للتنشيط، عن طريق مستقبل أنتيچين (ومساعدة)من خلية -ت نوعية. فإذا لم تنتج عندئذ عوامل الخلايا المستجيبة، سوف تكون متخلفة وظيفيا. وبناء عليه، فإن استبعاد خلايا -ت المتفاعلة ضد الذات self-reactive في الغدة الزعترية، أثناء نضج خلية -ت يعد خطوة مهمة في الحفاظ على حالة التحمل. كما أن التحمل يمكن أن يستحث أيضا، بواسطة التثبيط النشط. ولبعض خلايا -ت القدرة على استحثاث عدم الاستجابة، بواسطة العمل مباشرة على خلايا -ب أو خلايا -ت الأخرى. ويمكن لخلايا -ت

المثبطة هذه أن تكون نوعية للأنتيجين، وربما تنتج إشارات فعالة تثبط خلايا قادرة على الاستجابة لأنتيجين معين.

إن التحمل لأنسجة الذات يعد أساسا لعمل الجهاز المناعي. ولقد كان يعتقد أصلا أن عدم الاستجابة للذات، يكون محكوما بواسطة استبعاد كل الخلايا المتفاعلة ضد الذات من قبل أن تنضج. ولايمكن أن يكون هذا صحيحا، حيث إن خلايا -ب المتفاعلة ضد الذات توجد لدى الحيوانات البالغة العادية. وقد كان يعتقد بأن خلايا -ب هذه تكون محكومة بواسطة نقص في خلايا -ت المساعدة، بمعني: تكون خلايا -ت م (T_H) قد استبعدت. ويعتقد بأن خلايا -ت المثبطة (Ts) تؤدي دورا غير رئيسي، حيث تعمل كآلية معضدة back-up.

وفي مواقف معينة، فإنه يكون من المستحب أن يثبط الجهاز المناعي. وسوف يكون هذا مهما لمنع طرد زراعة الأعضاء، وعند التحكم في المناعة الذاتية. وفي هذه المواقف يمكن استخدام العوامل الطبيعية (التشعيع irradiation)، والأجسام المضادة والعقاقير، لتحوير الاستجابة المناعية. ولهذه الطرق ناحية سلبية، إذ أن التثبيط المناعي المطول يزيد خطر اكتساب الأمراض المعدية، أو تكشف السرطان، حيث إن المراقبة surveillance المناعية تكون متأثرة.

مراجع مختارة

Adams D O, Hamilton T A 1984 The cell bioogy of macrophage activation. Annual Review of Immunology 2:283-318

Alés-Martinez J E, Cuende E, Martinez-A C, Parkhouse R M E, Pezzi L, Scoott D W 1991 Signalling in B cells. Immunology Today 12:201-205

Arai K, Lee F, Miyajima S, Miyatake S, Arai, N, Yokota T 1990 Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses. Annual Review of Biochemistry 59:783-836

Balkwill F R, Burke F 1989 The cytokine network. Immunology Today 10: 299-304

Boyd R L, Hugo P 1991 Towards an integrated view of thymopoiesis. Immunology Today 12: 71-78
Braciale T J, Braciale V L 1991 Antigen presentation: structural themes and functional variation. Immunology Today 12: 124-129
Brodsky F M, Guagliardi L E 1991 The cell biology of antigen processing and presentation. Annual Review of Immunology 9: 707-744
Butcher E C 1990 Cellular and molecular mechanisms that direct leukocyte traffic. American Journal of Pathology 136:1-11
Cambier J C, Ransom J T 1987 Molecular mechanisms of transmembrane signalling in B lymphocytes. Annual Review of Immunology 5:175-199
Childers N K Bruce M G, McGhee J R 1989 Moecular mechanisms of immunoglobulin A defence. Annual Review of Microbiology 43: 503-536
Clevers H C, Owen M J 1991 Towards a molecular understanding of T-cell differentiation. Immunology Today 12: 86-92
Falk K, Rötzschke O, Stevanovic‘ S, Jung G, Rammensee H-G 1991 Allele-specific motifs revealed by sequencing of self peptides eluted from MHC molecules. Nature 351: 290-296
Finkel T H, Kubo R T, Cambier J C 1991 T-cell development and transmembrane signalling: changing biological responses through an unchanging receptor.Immunology Today 12: 79-85
Finkelman F D, Holmes, J, Katona I M, Urban Jr J F, Beckmann M P, Park L S, Schooley K A, Coffman R L, Mosmann TR, Paul W E 1990 Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection. Annual Review of Immunology 3: 303-333
Herberman R B, Reynolds C W, Ortaldo J R 1986 Mechanisms of cytotoxicity by natural killer (NK) cells. Annual Review of Immunolgy 4: 651-680
Jardetzky T S, Lane W S, Robinson R A, Madden D R, Wiley D C 1991 Identification of self peptides bound to purified HLA-B27. Nature 353: 326-329
Kupfer A, Singer S J 1989 Cell biology of cytotoxic and helper T-cell functions. Annual Review of Immunology 7: 309-337
Lanzavecchia A 1990 Receptor-mediated antigen uptake and its effect on antigen presentation to class II-restricted T lymphocytes. Annual Review of Immunology 8 : 773 - 794

Madden D R, Gorga J C, Strominger J L, Wiley D C 1991 The structure of HLA - B27 reveals nonamer self-peptides bound in an extended conformation. Nature 353 : 321 - 325

Mosmann T R, Coffmann R L 1989 Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. Advances in Immunology 46 : 111 - 147

Nikolic′ - Zugic′ J 1991 Phenotypic and functional stages in the intrathymic development of $\alpha\beta$T cells. Immunology Today 12 : 65 - 70

Peters P J, Neefies J J, Oorschot V, Ploegh H L, Geuze H J 1991 Segregation of MHC class II molecules from MHC class I molecules in the Golgi complex for transport to lysosomal compartments. Nature 349 : 669 - 675

Reth M, Hombach J, Wienands J, Gampbell K S, Chien N, Justement L B, Cambier J C 1991 The B-cell antigen receptor complex. Immunology Today 12 : 196 - 200

Rothbard J B, Gefter M L 1991 Interactions between immunogenic peptides and MHC proteins. Annual Review of Immunology 9 : 527 - 566

Rotzschke O, Falk K 1991 Naturally-occurring peptide antigens derived from the MHC class I restricted processing pathway. Immunology Today 12: 447-455

Rötzschke O, Falk K, Deres K, Schild H, Norda M, Metzger J, Jung G, Rammensee H-G 1990 Isolation and analysis of naturally processed viral peptides as recognised by cytotoxic T cells. Nature 348: 252-254

Rudensky A U, Preston-Hurlburt P, Hong S-C, Barlow A, Janeway Jr C A 1991 Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules. Nature 353: 622-627

Stoolman L M 1989 Adhesion molecules controlling lymphocyte migration. Cell 56: 907-910

Szakal A K, Kosco M H, Trew J G 1989 Microanatomy of lymphoid tissue during humoral immune responses: structure function relationships. Annual Review of Immunology 7: 91-109

Trinchieri G 1989 Biology of natural killer cells. Advances in Immunology 47: 187-376

Tschopp J, Nabholz M 1990 Perforin-mediated target cell lysis by cytolytic T lymphocytes. Annual Review of Immunology 8:279-302

Ullman K S . Northrop J P, Verweij C L, Crabtree G R 1990 Transmission of signals

from T lymphocyte antigen receptor to the genes responsible for cell proliferation and immune function. Annual Review of Immunology 8: 421-452

Van Bleek G M, Mathenson S G 1990 Isolation of an endogenously processed immunodominant viral peptide from the class I H-2 K^b molecule. Nature 348:213-216

Vitetta E S , Fernandez-Botran R, Meyers C D. Sanders V M 1989 Cellular interactions in the humoral immune response. Advances in Immunology 45:1-105

Vitetta E S, Berton M T, Burger C, Kepron M, Lee W T,Yin X-M 1991 Memory B and T cells. Annual Review of Immunology 9:193-218

Young L H Y, Liu C-C, Joag S, Rafii S, Young J D E 1990 How lymphocytes kill. Annual Review of Medicine 41: 45-54



علم المناعة في التطبيق
Immunology in Action

● الإصابة والمناعة والحماية ● علم الدم المناعي ● مناعة زرع الأنسجة ● المرض السرطاني ● المرض المناعي ● تفاعل الجسم المضاد مع مولد المضاد وتطبيقاتها في الفحوص المعملية ● مراجع مختارة.

الفصل الخامس

الإصابة والمناعة والحماية
Infection, Immunity and Protection

● الأهداف ● المراوغة ● الشرسينات والمعوقينات ● السن والاستعداد للإصابة ● الاتصال بالخلايا الطلائية والإصابة ● الإصابة والالتهاب والمناعة ■ المناعة في الإصابة ● الإصابة البكتيرية ● المناعة المكتسبة الوسيطة بالخلية ● المناعة في الإصابة الفيروسية ● الآليات الفعالة في الإصابات الفيروسية ● المناعة ضد الطفيليات ● المناعة ضد الأوليات والديدان ● الإصابات الفطرية ● خلاصات ■ طرق التطعيم العامة ● تطويرات جديدة ● أنتيجينات الكائنات الدقيقة ● الطرق الوتيرية (الروتينية) ● ظروف خاصة ● ملاحظات على لقاحات خاصة ● مراجع مختارة.

الأهداف Objectives

باستكمال هذا الفصل سوف يتمكن القاريء من:

١ - تمييز الإصابة عن المرض.

٢ - تعريف عرض تسامح العائل The compromised host syndrome وإعطاء ثلاثة أمثلة.

٣ - أن يسرد list كائنين معايشين commensal عامين يوجدان على الجلد وفي

الزور وفي الأنف بلعوم nasopharynx والفم بلعوم oropharynx والمعي الدقيق والمعي الغليظ وفي القناة التناسلية genital tract للأنثى .

٤ – سرد طريقتين بهما تمنع الكائنات العادية normal flora الجسم من الاستعمار colonization والإصابة بالكائنات الممرضة مع سرد حالتين بهما يمكن إزعاج هذا التوازن البيئي .

٥ – أن يعطي أربعة أمثلة عن الآليات التي يمكن بها ، أن تهرب الكائنات الدقيقة من الاستجابة المناعية ، وأن تؤسس نفسها في أنسجة العائل .

٦ – سرد ثلاثة عوامل يمكن أن تسهم contribute مع المناعة غير النوعية للكائنات الدقيقة .

٧ – وصف دور الذاكرة memory المناعية في آليات المناعة ضد الإصابات البكتيرية والفيروسية .

٨ – تعريف الانحراف drift الأنتيجيني .

٩ – أن يعطي ثلاثة أمثلة عن البكتيريا والفيروسات التي تتداخل interfere مع تكشف المناعة المكتسبة .

١٠ – سرد عاملين مرتبطين مع الصعوبة في تكشف استجابة مناعية ضد الأوليات protozoa والديدان helminths .

١١ – أن يصف بمساعدة من الرسم التوضيحي العواقب consequences المختلفة التي تعقب استحثاث استجابة الخلية الليمفاوية – ت ضد كائن دقيق .

١٢ – سرد ثلاثة لقاحات vaccines بكتيرية وثلاثة لقاحات فيروسية ، ووصف استخداماتها في الحماية prophylaxis ، وسرد أي اعتراضات contraindications على استخداماتها .

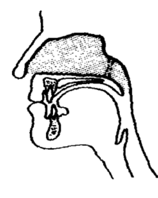
١٣ – وصف كيف أمكن استخدام تقنيات ح ن د معاود الارتباط recombinant DNA في تطوير لقاحات جديدة .

١٤ – إعطاء موجز outline عن مساهمة المعقدات المناعية في صنع إمراضية pathogenesis البكتيريا والفيروسات .

ولدى الفرد السليم العادى، وعلى الرغم من الاعتقاد الشعبي، تكون العلاقة بين الكائنات الدقيقة وأنفسنا عادة غير ضارة. وتنمو الكائنات الدقيقة المترممة saprophyte والمعايشة commensal وتتكاثر دون أي عطب ظاهر لا للعائل ولا للميكروب. وكما أشار لويس توماس Lewis Thomas في مقالته عن الميكروبات Germs (حياة خلية، نشر كتب بانتام The Lives of a Cell, Bantam Books) «لقد كانت لدينا دائما اهتمامات ضئيلة بالعالم الميكروبي الواسع، وأن مرض الإنسان ليس من عمل نوع من عمل الشياطين demenology المنظم الحديث، والذي تكون فيه البكتيريا الأعداء adversaries الأكثر رؤية، التي تشغل موضعا مركزيا . . . وأغلب البكتيريا تكون كلية موجودة من سابق preoccupied تأكل وتغير أشكال الجزيئات العضوية. ومن ثم يصبح من الممكن استخدامها لاحتياجات الطاقة لأشكال أخرى من الحياة». ومبينة الكائنات العادية للإنسان normal flora في الأشكال أرقام (١ , ٥) إلى (٣ , ٥) وتعطي أمثلة عن البكتيريا والفطريات والأوليات التي تكون معايشة commensals وكثيرا جدا يمكن اعتبار الكائنات الدقيقة المتطفلة كائنات معايشة غبية، لاتستطيع أن تتعرف إلى الموقف الجيد.

ويشار للكائنات الدقيقة التي تنتج مرضا على أنها ممرضات ميكروبية microbial pathogens . ويرتبط بشدة نمط المرض بحجم العشيرة population . وتكون مثابرة persistence المرض أعظم، إذا استطاع الميكروب أن يعيش لدى الكائن المصاب لبعض الوقت، وإذا ما استطاع أن ينتقل بسهولة من شخص لآخر، لذا فإن الأعداد الأصغر من الناس تكون مطلوبة لتسمح للمرض بأن يثابر .

وتحتاج الحصبة measles مجتمعا community بما لايقل عن نصف مليون شخص، من أجل أن تثابر. لذا فإن واحدا من أهداف سياسة التطعيم vaccination هو تقليل أعداد الأشخاص القابلين للإصابة susceptible إلى عدد أقل من ذلك المطلوب لمثابرة المرض. ومن الواجب ملاحظة أن قدرة الكائنات الدقيقة على التكيف بالطفرة، سوف تسمح ببزوغ متباينات variants تكون لها مميزات، يمكنها بها أن تتغلب على آليات مقاومة العامل، ويمكن أن تأخذ مثل هذه المميزات شكلا أكثر كفاءة على الانتقال، أو التداخل مع بعض مظاهر آليات الدفاع المناعي (آليات المراوغة evasion mechanisms ، انظر أدناه).



الأنف والأنف بلعوم	**NOSE & NASAL PHARYNX**
ستافيلوكوكساي	Staphylococci
دفتيرويدات	Diphtheroids
نوع نيسيريا	Neisseria sp
نوع هيموفيلاس	Haemophilus sp

الفم بلعوم	**OROPHARYNX**
ستافيلوكوكساي	Staphylococci
نوع ستربتوكاكاس	Streptococcus sp
نوع نيسيريا	Neisseria sp
نوع هيموفيلاس	Haemophilus sp

الفم	**MOUTH**
ستافيلوكوكساي	Staphylococci
ستربتوكوكساي	Streptococci
نوع اكتينومايسيز	Actinomyces sp
خمائر نوع هيموفيلاس	Haemophilus sp
بكتيريا معوية	Yeasts
بكتريت لاهوائية	Enteric bacteria
البكتريا الحلزونية	Anaerobic bacteria
	Spirochaetes



الجلد	**SKIN**
ستافيلوكوكساي	Staphylococci
ستربتوكوكساي	Streptococci
كوريني بلكتيريام	Corynebacterium
بروبيوني باكتيريام	Propionibacterium
خمائر	Yeasts
دفتيرويدات	Diphtheroids
بكتيريا معوية (نادرا)	Enteric bacteria (rare)

شكل رقم (١ , ٥) . الكائنات العادية normal flora للجلد والفم والأنف والأنف بلعوم والفم بلعوم .

المصدر : Blackwell C.C., Weir, D M .(1981) .*Principles of infection and Immunity in Patient Care* .Churchill Livingstone, Edinburgh, p.53.

GASTROINTESTINAL SYSTEM
الجهاز المعد معوي

STOMACH المعدة

Normally sterile عقيمة عادة

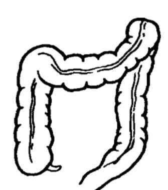
SMALL INTESTINE المعي الدقيق

Lactobacilli	لاكتوار سيلاي	أعداد صغيرة Small numbers
Enterococci	انتيروكوكساي	
Diphtheroids	فيثيرويدات	
Yeasts (Candida)	خمائر (كانديا)	
Enteric bacteria	بكتيريا معوية	
Anaerobic gram negative bacilli	العصويات اللاهوائية السالبة لجرام	



LARGE INTESTINE المعي الغليظ

Anaerobic bacteria	بكتيريا لاهوائية
gram negative	سالبة لجرام
Bacteroides spp	أنواع باكتيرويدات
Fusobacterium spp	أنواع فيوزيباكتيريام
gram positive	موجبة الجرام
Eubacterium spp	أنواع ايوباكتيريام
Lactobacilli	لاكتوباسيلاى
Clostridium spp	أنواع كلوستريديام
Bifidobacterium	بايفيدوباكتيريام
Streptococci	ستربتوكوكساي



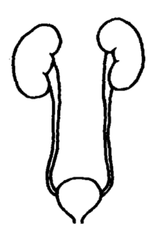
Facultative and aerobic organisms كائنات اختبارية وهوائية

Staphylococci	ستافيلوكوكساي
Enterococci	كرويات معوية
Enteric bacteria	
Proteus spp	أنواع بروتياس
Pseudomonas spp	أنواع سيدتوناس
Yeasts (Candida)	خمائر (كانديتا)

شكل رقم (٢ , ٥). الكائنات العادية للجهاز المعد معوي gastrointestinal.

المصدر : (Blackwell & Wier. (1981), p.54.)

GENITOURINARY TRACT القناة البولية التناسلية



KIDNEYS AND BLADDER	**الكلى والمثانة**
Normally sterile	معقمة عادة



VAGINA AND CERVIX	المهبل وعنق الرحم
Anaerobic bacteria	بكتيريا لاهوائية
Lactobacilli	لاكتوباسيللاي
Streptococci	ستربتوكوكساي
Bacteroides spp	أنواع باكتيرويدز
Clostridium spp	أنواع كلوستريدام
Bifidobacterium	بايفيدوباكتريام
Eubacterium	إيوباكتريام
Aerobic bacteria	
Diphtheroids	دفتيريويدز
Staphylococci	ستافسلوكوكساي
Enterococci	إنتيريوكوكساي
Strep. pyogenes (group B)	ستربتوكوكساي بيوجينز (مجموعة ب)
Enteric bacteria	بكتيريا معوية
Yeasts	خمائر
Candida	كانديدا
Protozoa	أوليات
Trichomonas vaginalis	ترايكوموناس فاجينالز
(10-15% normal women)	(١٠-١٥٪ النساء العاديات)

شكل رقم (٣, ٥). الكائنات العادية للقناة التناسلية البولية genitourinary.

المصدر: Blackwell & Wier. (1981), p.55.

وقد تمكن العلم الطبي الحديث من إزالة العديد من الأمراض المعدية التقليدية، لكنه ساعد أيضا على خلق أمراض جديدة، نتجت من التداخل في آليات دفاع العائل العادية - نتيجة لاحقة للعمليات الطبية والجراحية، مثل العلاج الكيميائي chemotherapy، والقسطرة catheterization والتثبيط المناعي والتشعيع بالأشعة السينية X- irradiation . وتعرف الإصابات التي تتكشف بهذه الطريقة، بأنها أمراض تتولد

طبيا iatrogenic (مستحثة بالطبيب physician - induced) وتكون فيها آليات دفاع العائل، قد تسامحت compromised بطريقة ما (الجدول رقم ١ , ٥).

ومن المهم أن تميز الإصابة عن المرض. فقد يصاب العائل بكائن دقيق معين، ويمكن ألا يكون مكترثا من وجود الكائن الدقيق. أما إذ تكاثر الميكروب ذاته إلى المدى الذي تبدأ فيه النواتج السامة، أو الأعداد المحرضة sheer للكائن في إحداث ضرر للعائل، فإن عملية المرض عندئذ تتكشف. ومن المعروف جيدا أن ڤيروسات معينة، تسبب إصابات كامنة latent (مثل ڤيروس القوباء البسيط herpes simplex) وتسبب فقط مرضا (مثل القروح الباردة cold sores) تحت ظروف تكون فيها دفاعات العائل معطوبة. ومن الأمثلة الأخرى حمل carriage بكتيريا شديدة الإمراضية potentially pathogenic في الأنف والزور والأحشاء boewl، مثل المكورات الرئوية (نيموكوكساي pneumococci) والمكورات السبحية (ستربتوكوكساي streptococci) وسالمونيللي salmonellae. وهذا هو مايعرف بحالة الحمل carrier state التي تعتبر مصدرا لإصابة أشخاص آخرين.

جدول رقم (١ , ٥). العائل المتسامح The compromised host.

العامل المهيء predisposing factor	التأثير في الجهاز المناعي effect on immune system	نوع الإصابة type of infection
العقاقير أو الأشعة السينية في التثبيط المناعي لمستقبلي الزرع النسيجي المتباين allografts (كلوي ونخاع عظام وقلب) وعلاج السرطان.	تناقص diminished المناعة الوسيطة بالخلية والمناعة السائلية.	إصابات الرئات ووجود البكتريا في الدم bacteraemia والإصابة بالفطريات وإصابات القناة البولية.
التثبيط المناعي بالڤيروس مثل الحصبة الألمانية rubella والقوباء herpes وڤيروس إبشتاين - بار EBV وڤيروس الالتهاب	تكاثر الڤيروس في الخلايا الليمفاوية مع إحداث عطب في وظائفها	الإصابات الثانوية البكتيرية (أيضا الإصابة بالفطريات والأوليات في حالات الأيدز).

الكبدى وڤيروس الأيدز HIV		
الأورام Tumour†	استبدال خلايا الجهاز المناعي	وجود بكتيريا في الدم والالتهاب الرئوى pneumonia وإصابات القناة البولية .
سوء التغذيـــــة Malnutrition	نقص الخلايا hypoplasia الليمفاوية - نقص في الخلايا الليمفاوية الدوارة - نقص في القدرة الإبتلاعية .	الحصبة Measles والســـــل tuberculosis والإصابـــــات التنفسية والإصابات المعـــد معوية gastrointestinal.
التدخين وإستنشـــــاق دقائق التراب (مثـل : السيليكا silica والجراثيم الفطرية)	تغيرات التهابية في الرئة وترسيب المعقدات للجراثيم الفطرية .	إصابات تنفسية مزمنـــــــة chronic واستجابات الحساسية .
المرض المزمن للغــدة الصماء endocrines (مثل مرض السكـــــر (diabetes	تناقص النشاط الإبتلاعى	اصابات ستافيلوكوكاس، السل الإصابات التنفسية، وجود بكتيريا في مجرى الدم . . . الخ .
نقص مناعي إبتدائي primary immune deficiency (انظر الفصل السابع)	تناقص المناعة الوسيطـة بالخلية و/ أو المناعـــــــة السائلية .	

المراوغـــة Evasion

ما إن يصبح الكائن الدقيق مؤسسا في الأنسجة، بهروبه من آليات الدفاع الطبيعية الموصوفة في الفصل الثاني، إذ يستطيع الكائن الدقيق غالبا أن يستخدم سياسات مراوغة stratigies لتحميه من التفاعلات المناعية للعائل، بما في ذلك التداخل interference مع النشاط الابتلاعي ووظيفة الجسم المضاد.

فمثلا، تفرز نيموكوكاس كميات كبيرة من عديد تسكر المحفظة capsular

polysaccharides التي تطرد repels الخلايا المبتلعة وتكنس mops بعيدا عن الجسم المضاد، كلما نتج، وبذا تسمح لنيموكوكاس نفسها أن تتكاثر بلا إعاقة unhindered . ويبدو أن تريبانوسوما trypanosomes تغير تركيبتها من الأنتيچينات السطحية من جيل لجيل آخر، ولذا فإن الجسم المضاد كاستجابة ضد أنتيچينات الكائن الأصلي، تكون غير نشيطة ضد الجيل الثاني من الكائنات.

وتختفي العديد من الكائنات الدقيقة، خاصة عصويات السل tubercle bacilli وبروسيللى brucellae (المسببة للحمى المالطية) والڤيروسات داخل أنسجة الخلايا قبل إنتاج مايكفى من الأجسام المضادة، لتتفاعل معها. ولاتهرب فقط البكتيريا التي تغزو الخلايا (البكتيريا داخلية الخلايا intracellular) من تأثيرات الجسم المضاد والمكمل ولكنها تكون أيضا قد طورت آليا، لتجنب التدمير الداخل خلوي intracellular. وقد أصبحت بعض هذه البكتيريا معتمدة كليا على البيئة الداخل خلوية، التي لايمكن أن تعيشها في الفراغ الخارج خلوي، مثل مايكوباكتيريام ليبرى *Mycobacterium leprae* (المسببة للجذام) وليستيريامونوسايتوجينز *Listeria monocytogenes* التي تستطيع أن تعيش في اللاقمات الكبيرة macrophages التي تسكنها، والتي لم يحدث لها تنشيط، والبعض الآخر مثل أنواع سالمونيللا *Salmonella* spp. وأنواع بروسيللا *Brucella* spp. يمكنها أن تعيش بسبب محفظة السكر الدهني glycolipid capsule . وتفرز بكتيريا السل *Mycobacterium tuberculosis* مركبات تثبط دمج الأجسام المبتلعة phagosomes مع الأجسام المحللة lysosomes ، فمثل غيرها من المايكوباكتيريا، فإنها تمتلك غطاء شمعيا كارها للماء، إذ يحتوي على محتوى عال من الدهن، يكون مقاوما جدا لإنزيمات الجسم المحلل. وقد اتضح أن لايبوآرابينومانان lipoarabinomannan (مركب دهني سكري) من المايكوباكتيريا يتداخل مع تأثيرات الماكروفاچ - المنشط الواقية للمتداخل جاما (gamma-interferon) . وقد وجد في السنوات الأخيرة القليلة أن عصويات الجذام، لها القدرة على أن تنمو في المساحات من الأنسجة الليمفاوية المعتمدة على الغدة الزعترية thymus-dependent . ويؤثر ذلك في تكشف الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية، ضد الكائنات الغازية ويسمح لتكاثرها غير المعاق. ويبدو أن نفس الشيء يكون صحيحا لمرض الليشمانيا الجلدي cutaneous leishmaniasis الذي وصفت فيه حالات فقد المناعة

الوسيطة بالخلية . وباختصار ، فإن أي كائن دقيق معد يكون ممرضا pathogenic بسبب أنه بطريقة ما يراوغ circumvent ، على الأقل في البداية ، الآليات المناعية للعائل . ويسرد جدول رقم (٢ , ٥) الكائنات الدقيقة ، التي وجد أنها تتداخل مع وظيفة المناعة الوسيطة بالخلية . وفي موقف حيث تكون فيه الآليات الدفاعية للعائل ناقصة defective بطريقة ما (يطلق عليها غالبا العائل المتسامح compromised) ، فإنه يصبح غير مهم التمييز بين الكائنات الدقيقة الممرضة وغير الممرضة . ولكل الكائنات الدقيقة التي تتطفل على الإنسان القدرة على إنتاج مرض في مثل هذا العائل المنقوص defective . عندئذ يصبح لكسر العلاقة العادية بين العائل والطفيل أهمية مركزية . ومن المرجح بأن استعادة restoration الوظيفة المناعية العادية ، تكون ذات أهمية في شفاء recovery المريض عن أي علاج بدواء ضد ميكروبي .

جدول رقم (٢ , ٥) . الكائنات الدقيقة المؤثرة في وظيفة المناعة الوسيطة بالخلية .

البكتيريا	الفيروسات	الفطريات
مايكوباكتيريام تيوبركيولوزيس *M.tuberculosis*	الأنفلونزا influenza	كوكسيديويدز Coccidioides
مايكوباكتيريام ليبرى *M.leprae*	الالتهاب الكبدي الفيروسي Viral hepatitis	كربتوكوكاس Cryptococcus
تريبونيما باللبدام *T. pallidum*	القوباء البسيط Herpes simplex	هستوبلازما Histoplasma
بروسيللا أبورتاس *Brucella abortus*	فيروس مضخم الخلايا Cytomegalovirus	كانديدا Candida
أنواع سالمونيللا *Salmonella* spp.	الأيدز HIV	
	الحصبة Measles	
	الغدة النكفية Mumps	
	الحصبة الألمانية Rubella	
	إبشتاين – بار Epstein - Barr	

تأثير المكمل وآليات المراوغة The effects of complement and evasion mechanisms

تنقص الكائنات الدقيقة وجود البروتينات التنظيمية للمكمل، الذي يوجد لدى الثدييات والموصوف في (الفصل الثاني) ومن ثم فهي تكون غير قادرة على وضع المكمل وتضخيمه amplification على سطوحها.

إن نقص هذه المركبات التنظيمية، بالإضافة إلى قدرة بعض البكتيريا على حماية C3b من عوامل إتش (H) وآي (I) يرجع إليها قدرة معظم البكتيريا والفيروسات والفطريات والطفيليات على تنشيط المسار البديل للمكمل، ويمكن لبعض البكتيريا والفيروسات أن تنشط مباشرة المسار التقليدي في غياب الجسم المضاد.

وقد طورت الكائنات الدقيقة الممرضة مجموعة من آليات المقاومة، لتجنب التأثيرات الضارة للمكمل. وتعمل المحافظ كمضادة ابتلاع antiphagocytic حيث إنها تعمل دروعا حول C 3b الموضوع على الجدار الخلوي البكتيري نتيجة الاتصال بمستقبلات المكمل على الخلايا المبتلعة. ويبدو أن حمض سياليك sialic acid الموجود في المحافظ يتداخل مع تنشيط المكمل، وتمتلك سلالات ستربتوكوكساي وكامبايلوباكتر Campylobacter وتريبانوسوما كروزي *Trypanosoma cruzi* مركبات على السطح تتداخل مع تجميع assembly إنزيم محول convertase يعمل على C3 . وتتحقق مقاومة التدمير بمكونات المكمل المتأخرة، بواسطة وجود طبقة سميكة من الببتيدوجليكان peptidoglycan. وتنتج بعض الفيروسات، مثل القوباء البسيط وإبشتاين – بار عوامل تثبيط المكمل مشابهة لتلك التي تستخدم بواسطة خلايا الثدييات، لتمنع تدميرها بواسطة المكمل.

ويستخدم عدد من الأحياء الدقيقة مستقبلات مكمل خلايا العائل، من أجل بدء الإصابة.

الشرسينات والمعوقينات Aggressins and Impedins

هذه مجموعة غير جيدة التحديد من المنتجات البكتيرية (الجدول رقم ٣ , ٥)، يرتبط وجودها بالشراسة virulence . فإذا وجد جسم مضاد للشرسين aggressin فإنه من المرجح أن تختزل إمراضية الكائن الدقيق. وهي تكون عادة عبارة عن إنزيمات

وللكثير منها تأثيرات مدمرة في وظيفة الخلية البيضاء، فمثلا تنتج محطمي الخلايا البيضاء leucocidins بواسطة العديد من البكتيريا الموجبة لجرام.

جدول رقم (٣,٥). بعض الأمثلة على الشرسينات والمعوقينات البكتيرية.

ستافيلوكوكساي Stapylococci	إنزيم التخثر	coagulase
	محطمين الخلايا البيضاء	leucocidins
	إنزيم محطم هياليويورونيك	hyalouronidase
ستربتوكوكساي Sterptococci	بروتين - أ	Protein - A
	المحللات الدموية	haemolysins
	إنزيم محطم هياليويورونيك	hyalouronidase
	محلل الألياف	fibrinolysin
إنزيم محطم الخلايا البيضاء		leucocidins
نيسيريا جونورويا (المسببة للسيلان)	إنزيمات محللة بروتين IgA	IgA proteases
Neisgeria gonorrrhoea		
N.menigitidis المسببة للالتهاب السحائي)		
Strep. sangais		
سيدوموناس إيروچينوزا	إنزيم التخثر	coagulase
Ps.aeruginosa	إنزيم المط	elastase

وتنتج المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureas* (ستافيلوكوكاس أورياس) على الأقل ثلاثة محطمات للخلايا البيضاء منفصلة، تعمل على اللاقمات الكبيرة والخلايا البيضاء متعددة الشكل النووي مسببة اضطراب الغشاء وإزالة التحبب degranulation. ويمكن أن يؤدي حقن هذه المواد في الحيوانات التجريبية إلى نقص في الخلايا البيضاء leucopenia. ويعمل الإنزيم المحطم للخلايا البيضاء ثنائي فوسفوبيريدين نيوكليوتيديز diphosphopyridine nucleotidase داخل الخلية المبتلعة ويحطمها. وللإنزيمات محللة ح ن د DNA ases ولإنزيم أدينين ثنائي نيكليوتيديز adenine dinucleotidase تأثير مشابه. وتعمل شرسينات أخرى مثل إنزيم محلل هيالويورونيك

hyalourinidase كعوامل نشر spreading لتتمكن من توزيع الكائنات الدقيقة خلال الأنسجة. ويرتبط بروتين أ من المكورات العنقودية مع القطعة المتبلورة Fc من جزيء الجلوبيولين المناعي IgG (ماعدا تحت قسم IgG3) ويمنع ارتباط معقدات الجسم المضاد والأنتيجين بمستقبل القطعة المتبلورة على الخلايا المبتلعة. وهذا هو مثال لما يسمى **معوقين impedin** كما هي إنزيمات محللة البروتين للجلوبيولين المناعي أ IgA proteases المنتجة بواسطة نيسيرييى neisseriae وستربتوكوكساي معينة (الجدول رقم ٣ , ٥). ويبين الجدولان رقما (٤ , ٥) و (٥ , ٥) الطرق المختلفة التي يمكن بها للكائنات الدقيقة، أن تغزو الآليات المناعية، أو أن تتداخل مع استحثاث المناعة.

جدول رقم (٤ , ٥). آليات المراوغة Evasion mechanisms.

الكائن الدقيق	المنتج أو الخاصية	التأثير
ستافيلوكوكساي	كاتاليز catalase	يحمي الخلايا المبتلعة من H2 O2
Staphylococci	بروتين أ Protein A	يربط الجسم المضاد ويتداخل
	بيتيدوجليكان Peptidoglycan	مع عملية التحسيس
	مادة محفظية capsular material	opsonization. يثبط هجرة
	محطمو الخلايا البيضاء Leucocidin	الخلايا البيضاء. تتداخل مع التحسيس
	محلل الدم Haemolysin	سام للخلايا cytotoxic وسام
	إنزيم التخثر coagulase	للخلايا البيضاء
		سام للخلايا البيضاء
		leucotoxic تثبيط عملية
		الابتلاع
ستريتوكوكساي	عديد تسكر المحفظة	تثبيط الابتلاع الخلوي ،
Streptococci	capsular polysaccharides	وتدريع shields C3b من الاتصال
		بمستقبلات مكمل الخلية المبتلعة.
	محللات عنقودية	سامة للخلايا، تثبط الجذب
	streptolysins	الكيميائي، تثبيط هجرة
		اللاقمة الكبيرة.
	مركب على السطح يتداخل مع تجميع	المقاومة لتأثيرات المكمل
	إنزيم محول convertase يعمل على C3	

جونوكوكساي Gonococci ومينينجوكوكساي	إنزيمات محللة البروتين للجلوبيولين المناعي أ IgA proteases	تهضم وتثبط الجلوبيولين المناعي أ IgA
التريبانوسومات Trypanosomes وطفيليات الملاريا malaria parasites	تغير مكونات الغشاء في الأجيال المتعاقبة	تجعل الاستجابة المناعية للجيل السابق غير فعالة
الكائنات داخلية الخلايا intracellular organisms (وعصويات السل tubercle bacilli وبروسيللا Brucella والڤيروسات).	القدرة على العيش داخل الخلايا	تجنب التدمير بالجسم المضاد وعوامل مبيدات الميكروبات microbicidal الداخل خلوية
ڤيروس القوباء البسيط Herpes simplex وڤيروس إبشتاين- بار Epstein - Barr	عوامل تثبيط المكمل	تجنب تحلل المكمل

جدول رقم (٥ , ٥). الكائنات الدقيقة التي تتداخل interfere مع استحثاث المناعة المكتسبة.

الكائن الدقيق	التأثير
الحصبة والحصبة الألمانية والقوباء وڤيروسات الالتهاب الكبدي والأيدز.	إصابة خلايا الجهاز المناعي، والتداخل مع استحثاث المناعة المكتسبة والتعبير عن المناعة الوسيطة بالخلية.
طفيليات الملاريا.	إحباط استجابة الخلية الليمفاوية لمولد الانقسام mitogen ولبعض الأنتيجينات.
عصويات الجذام. Leprosy bacilli	التبديل في نسبة خلية ت : خلية ب مع اختزال التعبير عن مستقبلات المكمل (تقفل بالمعقدات المناعية) عطب غير نوعي للاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية.
البلهارسيات Schistosomes	تدخل أنتيجينات العائل وتمنع التعرف إلى أنتيجيناتها.
ڤيروسات الأنفلونزا	تحبط الاستجابات المولدة للانقسام mitogenic للخلايا

	الليمفاوية.
ڤيروس القوباء وڤيروس مضخم الخلايا .cytomegalovirus	تستحث مستقبلات القطعة المتبلورة Fc على سطح الخلية المصابة التي ترتبط وبالتالي تثبط الجسم المضاد الضد فيروسي antiviral .

السن والاستعداد للإصابة Age and Susceptibility

يعد الاستعداد للإصابة أكثر مايكون عند الحدود القصوى للحياة، نتيجة لضعف أو عدم نضج الجهاز المناعي. فلدى الشخص الصغير جدا، يمكن أن تنتشر الإصابات بسرعة جدا، وتثبت أنها قاتلة دون أن ترى التغيرات الإكلينيكية، أو المرضية التي تحدث لدى البالغين. إذ أن أجهزتهم المناعية غير الناضجة، تجعلهم أكثر استعدادا للإصابات الڤيروسية، وتكون ممراتهم الهوائية أكثر ضيقا وتقفل بسهولة أكثر بالإفرازات والإخراجات. ولفقد السائل والإلكتروليتات تأثيرات خطيرة. فلدى الأشخاص المسنين تميل الإصابات الكامنة مثل ڤاريسيللا - زوستر varicella - zoster لمعاودة الظهور في شكل قوباء نطاقية shingles كما أن عضلاتهم التنفسية الضعيفة والطرد المختزل للكحة تمهد للإصابات التنفسية. وتوجد اختلافات ذات علاقة بالسن في نسبة حدوث الإصابات، حيث تكون أغلب الإصابات أكثر شيوعا لدى الأطفال بسبب تعرضهم لأول مرة، على حين أن الأمراض التي تنتقل من خلال ممارسة الجنس، تكون مقصورة بدرجة كبيرة على المراهقين adolescents والبالغين.

الاتصال بالخلايا الطلائية والإصابة Epithelial Attachment and Infection

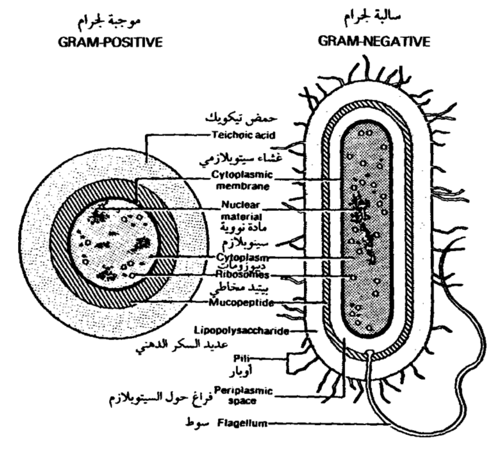
البكتيريا Bacteria

إن اتصال الكائنات الدقيقة لسطح الخلايا الطلائية، يعتبر شرطا مسبقا prerequisite لتكشف عملية حدوث الإصابة infectious process (مع استبعاد الدخول عند مواضع الجروح trauma). وتعتبر السطوح المخاطية للقنوات التنفسية والمعوية والتناسلية البولية، ذات أهمية ابتدائية كمواقع اتصال للأحياء الدقيقة. إذ أن مكورات سبحية معينة التي

تسكن عادة الفم، قد أمكن رؤيتها تلتصق بالخد Cheek، على حين أن غيرها تتصل تفضيليا بسطوح الأسنان. وقد يرجع الاتصال النوعي لأنواع البكتيريا المتباينة، بمختلف أجزاء القناة المعوية إلى طبيعة الكائنات العادية الداخلية indigenous flora في المعي. ومن المقترح بأن إمراضية سالمونيللا تايفاي *Salmonella typhi* وكوريني باكتيريام دفتيرى *Corynebacterium diphtheriae* إنما تعتمد على قدرتيهما على الاتصال بالطبقة المخاطية المعوية، أو البلعومية pharyngeal على الترتيب، ويعتقد بأن نيسيريا جونورويبي *Neisseria gonorrhoeae* (المسببة للسيلان) تتصل بالخلايا الطلائية epithelial للقناة التناسلية البولية بواسطة أوبارها pili. ويبدو أن هذا الكائن يفرز في نفس الوقت إنزيما يكسر الجلوبيولين المناعي أ١(I_gA_1) الإفرازي secretory، على حين أن I_gA_2 لايتأثر. ومبين موضع دخول الكائنات الدقيقة في عدد من حالات الإصابة في الجدول رقم (٥,٦). للبكتيريا (الشكل رقم ٥,٤) غشاء خلوي داخلي وجدار خلوي من الببتيدوجليكان peptidoglycan. ويوجد خارج هـــــذه التراكيب الأساسية متنوعا من مكونات أخرى، مثل البروتينات والمحافظ capsules وعديد السكر الدهني lipopolysaccharide وأحماض تيكويك teichoic. كما قد توجد أيضا عضيات مسؤولة عن الحركة (الأسواط flagella أو الالتصاق بخلايا العائل (فيمبرييي أو أوبار fimbriae or pili). وهذه هي بعض المكونات التي توجه إليها الاستجابات المناعية. وبصفة عامة، يهاجم ببتيدوجليكان بإنزيمات الجسم المحلل lysosomal وتهاجم طبقة الدهن الخارجية في البكتيريا سالبة الجرام بواسطة بروتينات كاتيونية cationic ومكونات المكمل. ويمكن التعرف إلى الأسواط، أو الفيمبرييي وتهاجم بالأجسام المضادة وتمكن مادة المحفظة في بعض البكتيريا من مقاومة الابتلاع الخلوي أو نز shedding مزيد من المحفظة التي تكنس الأجسام المضادة. ويسرد الجدول رقم (٥,٤) بعض الطرق التي تتداخل بها منتجات الكائنات الدقيقة مع الآليات المناعية.

جدول رقم (٦، ٥). طرق portals دخول الكائنات الدقيقة

طريق الدخول route of entry	السبب أو النتيجة cause or result
البلع	التسمم الغذائي والكوليرا cholera والدوستاريا dysentery.
الاستنشاق	الحصبة والبرد والأنفلونزا flu.
الاتصال الجنسي	السيلان والزهري syphilis وڤيروس القوباء وڤيروس الأيدز.
طبي (بسبب الطبيب) Iatrogenic	صمامات القلب وضابطة نبض القلب pace maker (توضع في صدر المريض) وإصابات الجروح.
من الحيوان zoonosis	الملاريا وأمراض السالمونيللا salmonellosis والالتهاب المخي encephalitis.
إحداث الإصابة للذات self-infection	القناة البولية وإصابات العين والتهاب الزائدة الدودية appendicitis.
بالحوادث	متعاطو المخدرات وحوادث الدراجات النارية.



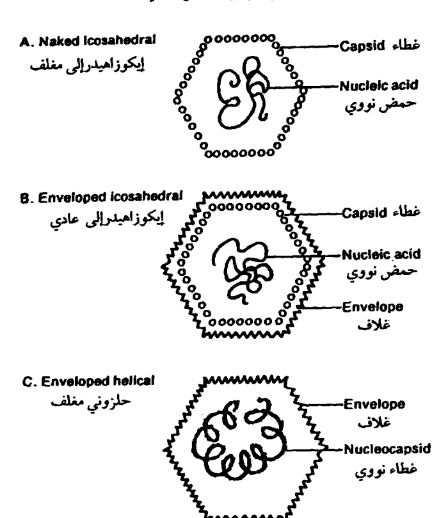
شكل رقم (٤، ٥). تمثيل تخطيطي لبكتيرة موجبة لجرام وبكتيرة سالبة لجرام.

الڤيروسات Viruses (الشكل رقم ٥ , ٥)

تكون أكثر طرق الدخول شيوعا في الإصابات الڤيروسية، هي الاستنشاق من خلال القناة التنفسية العليا (ڤيروسات الرشح راينو rhinoviruses) والابتلاع عن طريق القناة المعوية (الڤيروسات المعوية enteroviruses) والحقن بناقلات الحشرات insect vectors) ڤيروس عبائي togavirus) أو إبر الحقن الملوثة contaminated needles (الالتهاب الكبدي-ب وڤيروس الأيدز HIV). ويدخل ڤيروس القوباء البسيط بالاتصال المباشر مع الأغشية المخاطية.

وبمجرد دخول الڤيروس للأنسجة، لابد من أن تكون تلك الخلايا التي تحمل مواقع استقبال receptor sites متاحة للڤيروس وأن تسمح بالتكاثر الڤيروسي. وبعد أن يخترق penetrates الڤيروس الخلايا الهدف وتكاثره، فقد يسبب مرضا في هذا الموقع، أو لا يسبب. فبعد أن تتكاثر ڤيروسات الرشح rhinoviruses، على سبيل المثال، في موقع دخولها، فإنها تسبب مرضا موضعيا localized. وقد يدخل الڤيروس إلى الدم، أو الجهاز الليمفاوى وينتشر للأنسجة الأخرى والأعضاء، التي قد تصبح أماكن ثانوية للإصابة مع العطب المصاحب للأنسجة والخلايا. وينتشر الڤيروس العبائى togavirus. المنقول للخيول بناقلات البعوض، بعد تكاثر موضعى، خلال مجرى الدم bloodstream إلى المخ، حيث يحدث مزيد من التكاثر الڤيروسي. وينتشر ڤيروس القوباء البسيط عن طريق النسيج العصبى. وتعتبر الڤيروسات القوبائية أمثلة على الڤيروسات، التي تسبب إصابة (مثل القرح الباردة cold sores) ثم يصبح ساكنا dormant، مسببا فيما بعد مرضا، على سبيل المثال، إذا تسامح compromised الجهاز المناعي بطريقة ما. ويمكن أن تحدث إصابة الڤيروس المجهضة abortive عندما لاتكون الخلايا المصابة قادرة على تدعيم التكاثر الڤيروسى، ولكن حتى في هذا الموقف فيمكن أن ينتج المرض.

إن المعرفة بدورة تكاثر الڤيروسات، تكون ذات علاقة relevant بفهم المناعة ضد الڤيروسات. فبعد اتصاله attachment واختراقه penetration للخلية الهدف يتقشر uncoated الڤيروس بالإنزيمات الخلوية التي تهاجم، وتزيل جزيءيا المحفظة الڤيروسية. ثم يدخل ح ن د الڤيروسي نواة خلية العائل عن طريق الثقوب النووية وبعدئذ ينسخ transcribed بواسطة إنزيم من خلية العائل هو مبلمر ح ن ر - المعتمد على ح ن د DNA



شكل رقم (٥ ,٥). رسم تخطيطي لتركيب ثلاثة أمثلة من الفيروسات الحيوانية: العلبة capsid وهو عبارة عن صدفة shell البروتين الخارجي المتماثل symmetrical وعندما يرتبط مع الحمض النووي، يطلق عليه العلبة النووية nucleocapsid (جـ). وتحمي العلبة الحمض النووي وتسهل الاتصال بالخلية الهدف target وتعطي التماثل، الذي يكون عادة إيكوزهيدراليا icosahedral أو حلزونيا helical (ماعدا فيروسات الجدري poxviruses وفيروس الالتهاب الكبدي hepatitis virus التي تكون أكثر تعقيدا) ويعطي الأنتيجينية antigenicity. وليس للفيروسات العارية naked (أ) غلاف envelope. ويتكون الغلاف (ب) من بروتينات ودهون كربوهيدراتات. وتعتبر الفيروسات العكسية retroviruses فريدة unique وليس[1] لها غلاف * لكن لها صدفتا علبة (واحد كما في أ وواحد مرتبط بالنواة، بمعنى علبة نووية - (جـ) وتمتلك الفيروسات العكسية ح ن ر - مزدوج الخيط double-stranded RNA

* تعليق للمترجم: ورد في شرح شكل رقم (٥ ,٥) ثلاثة أخطاء من المؤلفين هي:

(١) يوجد للفيروسات العكسية غلاف معقد.

(٢) لايطلق على الحمض النووي الفيروسي مصطلح نواة، لأنها كائنات دقيقة عديمة النواة.

(٣) المادة الوراثية من جزئين متماثلين من ح ن ر مفرد الخيط.

dependent RNA polymerase - وينقل ح ن ر الرسول الڤيروسي viral messenger (mRNA) RNA إلى السيتوبلازم ويترجم translated إلى بروتينات بواسطة الريبوزومات الخلوية وجزيئات ح ن ر الناقل (tRNA) . بعدئذ تهاجر عديدات الببتيد الڤيروسية إلى النواة، أو إلى غشاء الخلية . وعند الموقع الأخير تصبح هدفا للمناعة الوسيطة بالجسم المضاد، أو الوسيطة بالخلية (انظر ص ٢٣١) . وتعتبر نواة الخلية هي موقع تجمع الڤيريون virion assembly لكل ڤيروسات ح ن د (فيما عدا ڤيروسات الجدري) . وتنقل الڤيريونات إلى سطح الخلية وتتحرر released ويكون هذا مصحوبا في بعض الأحيان بتحلل lysis الخلية .

ويعتبر اختراق وتقشير ڤيروسات ح ن ر RNA viruses أساسا هو نفسه، كما في ڤيروسات ح ن د لكن لايتضمن التكاثر عادة نواة خلية العائل . ويتباين تكاثر ڤيروسات ح ن ر تبعا لنوع ح ن ر ويتضمن تخليق إنزيم مبلمر ح ن ر – المعتمد على ح ن ر - RNA dependent RNA polymerase . ويشتق هذا الإنزيم إما من ح ن ر أبوى parental RNA أو يأتى إلى الخلية من الڤيريونات . وعلى النقيض، فإن الڤيروسات العكسية تحمل معلومات وراثية، لاستحثاث إنزيم بلمرة ح ن د المعتمد على ح ن ر RNA - dependent DNA polymerase المسمى إنزيم النسخ العكسي reverse transcriptase الذي يساعد على تخليق ح ن د مزدوج مكملا لـ ح ن ر الڤيروسي . ويتكامل (يلتحم) integrates ح ن د في نواة خلية العائل، قبل أن يحدث تخليق لڤيروس معدي جديد . ويستخدم هذا كقالب template لنسخ ح ن ر الذي يترجم لإنتاج بروتين ڤيروسي .

وتتحرر معظم الڤيروسات المغلفة من الخلية بالتبرعم budding خلال غشاء الخلية، وعند هذا الطور تكون عرضة للجسم المضاد .

والأنتيچينات التي يشفرها coded الڤيروس (سواء تلك المغروسة في غشاء خلية العائل، أو المرتبطة بالڤيريون) هي تلك التي يتعرف إليها الجهاز المناعي . كما يمكن أيضا أن تستحث الڤيروسات الأنتيچينات المشفرة بالعائل، وبالرغم من أن هذه يمكن أن تخدم كعلامات markers للإصابة بالڤيروس، فإنها لا تكون مهمة بقدر مايعني المناعة . ولاتكون أيضا الأنتيچينات الڤيروسية داخلية السيتوبلازم، أو داخلية النواة بمقدور الجسم المضاد الوصول إليها . وتنتشر بعض الڤيروسات من خلية لخلية أخرى

على اتصال بها، دون أن تتحرر، وفي هذه الحالة لايكون أيضا الجهاز المناعي فعالا .

الإصابة والالتهاب والمناعة

Infection, Inflammation and Immunity

لقد نوقشت آليات المناعة الطبيعية التي تحمي الفرد والحواجز الميكانيكية والمواد الضد بكتيرية والإبتلاع الخلوي في الفصل الثاني . وأما هذه المناقشة فهي مهتمة بالاستجابات الواقية التي تكون خط الدفاع الثاني . ويبدأ الكائن الدقيق، الذي تجنب بنجاح آليات المناعة الطبيعية، في التكاثر في الأنسجة، وتطلق منتجاته السامة استجابة التهابية . وتبدأ الاستجابة بتحرير الأمينات النشطة على الأوعية الدموية vasoactive amines ، أساسا الهستامين histamine والمادة بطيئة التفاعل أ SRA-A من الخلايا الحلمية mast cells . وتؤدي الزيادة الناتجة في نفاذية permeability الأوعية الدموية لإفراز بروتينات المصل، بما فيها مكونات المكمل والأجسام المضادة وعوامل تجلط الدم والخلايا المبتلعة، وتنجذب الخلايا المبتلعة لمكان الالتهاب بعوامل جذب كيميائي، تتولد من التفاعل بين مكونات نظام المكمل، مع الجسم المضاد فيعمل C5a كجاذب كيميائي chemotaxin . وتزيد سموم الحساسية anaphylatoxins المتولدة في نفس الوقت من نفاذية الأوعية الدموية، وتشجع مزيدا من إفراز السائل والخلايا عند مكان الإلتهاب . أنظر الفصل الثاني لمزيد من تفاصيل المناقشة عن الاستجابة الالتهابية .

ويتعامل مع العديد من الكائنات الدقيقة (مثل المكورات العنقودية والمكورات السبحية) الخلايا البيضاء المتعادلة وشدة العملية الالتهابية وطول وقتها، ويعتمد ذلك على درجة النجاح التي يمكن بها للكائن الدقيق، أن يؤسس نفسه مبدئيا ، ويعتمد ذلك بالتالي على مدى الضرر، وكمية عطب الأنسجة المصاحب وعلى عدد ونوع الكائنات الدقيقة الغازية .

ولبعض الكائنات الدقيقة المحفظية capsulate (مثل المكورات الرئوية) القدرة على مقاومة الابتلاع الخلوي، ولايتم التعامل معها بكفاءة، حتى يتم صنع كميات كبيرة من الجسم المضاد، فتقوم هذه بكنس عديد تسكر المحافظ المتحرر، ويتم حدوث الابتلاع الخلوي . وإذا لم تتم إزالة البكتيريا من مكان الدخول، واستمرت في التكاثر، فإنها

قد تمر عبر الأوعية الليمفاوية للعقد الليمفاوية الموضعية، مسببة تضخمها enlargement (lymphadenitis) . وتنتج كائنات دقيقة أخرى (الدفتيريا والتيتانوس tetanus والكوليرا) سموما خارجية exotoxins تسمى كائنات مولدة للسم toxogenic . وفي هذه الحالة، فإنها تنتج تأثيراتها الضارة دون الهجرة من موقع دخولها . وتحتاج المناعة في مثل هذا الموقف لتكشف مضادات سموم antitoxins نوعية (انظر أدناه) .

ويطلق عادة على أنواع الإصابة الموصوفة أعلاه، بأنها إصابات حادة acute infections ، وعلى النقيض من الممتدة، أو الإصابة المزمنة chronic infection التي تستحث عادة بكائنات دقيقة، تكون قد تكيفت لتعيش داخل خلايا العائل . ويدخل ضمن هذه الإصابات المايكوباكتيرية (مثل: السل tuberculosis والجذام leprosy) وإصابات بروسيللا والإصابات الفيروسية . وتؤدي في هذه الإصابات المناعة الوسيطة-بالخلية دورا سائدا في الإزالة النهائية للكائنات الدقيقة .

وتلخص الجداول أرقام (٥ , ٧) إلى (٥ , ٩)، أدوار الابتلاع الخلوي والأجسام المضادة والخلايا الليمفاوية ت في الإصابة .

جدول (٥ , ٧). أدوار الخلايا المبتلعة في الإصابة .

١ - تنجذب لموقع الإصابة بالجاذبات الكيميائية chemotaxins.
٢ - الابتلاع الخلوي في وجود، أو عدم وجود الجسم المضاد أو المكمل .
٣ - القتل الداخل خلوي - سواء أكان معتمدا أو غير معتمد على الأكسجين ووسائط النيتروجين المتفاعلة .
٤ - القتل الخارج خلوي في وجود الجسم المضاد (Antibody-dependentcell-mediated cytotoxicity : ADCC)
٥ - إفرازات الخلية المبتلعة، السايتوكاينات وإنزيمات محللة البروتين - الخلايا المتعادلة ووحيدات الخلية .

جدول رقم (٨,٥). أدوار الجسم المضاد في الإصابة.

التأثير	نشيط ضد
التحسيس IgG opsonization و IgM (+المكمل)	الفيروسات والبكتيريا والفطريات
التعـــــادل neutralization IgG و IgM و IgA	الفيروسات والسموم البكتيرية.
(± المكمل) وتثبيط الالتصاق adherence	
التحلل البكتيري IgM bacteriolysis (IgG) + المكمل	البكتيريا
تسمم الخلية الوسيط بالخلية والمعتمد على الجسم المضاد	الخلايا المصابة بالفيروس وإصابات الديدان.
(ADCC) antibody-dependent cell mediated	
cytotoxicity في وجود IgG و IgE	
تثبيط النمو Growth inhibition في وجود IgG , IgA	المايكوبلازما
مع لاكتوفيرين lactoferrin	البكتيريا

جدول رقم (٩,٥). أدوار الخلايا الليمفاوية في الإصابة

١ - دور رئيسي في استدعاء recruiting وتسهيل وتضخيم augmenting الفعاليات الأخرى بواسطة إفراز الليمفوكاينات lymphokines .

٢ - التسمم الخلوي - وتحلل الخلايا المصابة

المناعة في الإصابة Immunity in Infection

لقد طور الجهاز المناعي، كما لوحظ في الفصل الثالث، القدرة على الاستجابة والتفاعل مع متباين كبير من المركبات الغريبة، على حين أنه تجنب وفي نفس الوقت التفاعل مع الذات. ويمكن تفسير قدرة الفرد على مقاومة الإصابة بمصطلحات نظرية الانتخاب النسيلي للمناعة المكتسبة، مع إنتاج استجابة مناعية نوعية. وقد تم وصف المركبات المشاركة والأحداث الخلوية المسؤولة عن توليد استجابة مناعية وذلك في الفصلين الثالث والرابع. ويؤدي معقد التوافق النسيجي الأعظم دورا مهما، في تحديد

نوع ومستوى الاستجابة المناعية للإصابة، لدى مختلف الأفراد. ومعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC هو نظام عديد التشكل polymorphic للغاية من چينات، تتحكم في التعبير عن جزيئات سطح الخلية المسؤولة عن التعرف المناعي (انظر الفصل الثالث).

إن وجود مثل هذا النظام متعدد التشكل، سوف ينتج عنه بالضرورة لدى الأفراد ذوي القدرات المناعية المختلفة، استجابة لأي تحد تواجهه. وعلى حين أن بعض الأفراد سوف يتهيأون لمقاومة عامل معد، فإن آخرين سوف يكونون في خطر. وسوف تحدث دون مفاجأة أن تجد حالات معدية معينة، تكون مرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC. مثالا لذلك، الارتباط بين الالتهاب الكبدي القيروسي viral hepatitis مع أنتيچين الخلايا البيضاء مجموعة أ - أ٨ (HLA-A8) (انظر أيضًا ص ٢٧٤). وتوجد أمثلة عديدة من مثل هذه الارتباطات في الإصابات القيروسيةعند الفأر.

إن الميزة التطورية للأنواع التي تمتلك مثل هذه المجموعة متعددة التشكل لمحددات المناعة، مع قيمة البقاء لأصحابها وإمكانية التكيف، إن هي إلا ميزة واضحة للتعامل مع التحديات غير المنظورة. وللكائنات الدقيقة القدرة على التكيف سريعا مع التحديات البيئية (مثل: تكشف المقاومة للمضادات الحيوية) ولها القدرة على تخليق منتج، من شأنه أن يتداخل مع بعض نواحي الاستجابة المناعية. والمثال الحديث جدا على ذلك، هو قيروس الأيدز AIDS virus (إتش آي ڤى HIV) والذي يبدو أنه قد تطور من قيروسات ذات علاقة به تصيب القرود. وقد تم حساب أن ما يصل إلى نحو ٥ طفرة قد تراكمت في كل خط نسيلي lineage كل عام. لذا فإن ذلك قد استوجب العائل الثديبي أن يطور العديد من آليات القفل الداخلي التنظيمية interlocking regulatory كتأكيد زائد ضد الممرضات المتكيفة. ويضمن تعقيد نظام السايتوكاين بأن التداخل بواسطة الكائن الدقيق، مع واحد من مكونات النظام، يترك السايتوكاينات التنظيمية الأخرى سليمة intact. وقد تأسس حديثا مقياس مهم لتحديد ناتج الاستجابة المناعية ضد العوامل المعدية، ألا وهو طبيعة السايتوكاينات المنتجة بواسطة خلايا - ت موضعيا. وتؤدي الإصابة في النظم التجريبية لتحت مجموعة من خلايا - ت (T_H2 صفحة ١٧٩) لإنتاج السايتوكاينات التي تكون مسؤولة عن إمراضية المرض. ويشارك إنترليوكين -١]) interleukin - 1] IL-1) المنتج باللاقمات الكبيرة في بدء الاستجابة المناعية بالعمل

كمستحث - مشارك co-stimulator لخلايا- ت (انظر صفحة ١٨٠)، ومع ذلك فإن إنترلوكين - ١ يمكنه أن يستحث الحمى وآلام aches المفاصل والعضلات، وزيادة الحساسية للألم والكسل lethargy. ويمكن أن تستحث الجرعات العالية انخفاض الضغط hypotension، والاضطرابات المعد معوية والصدمة الدموية haemodynamic shock.
وفي الصدمة العفنية septic shock المستحثة بعديد السكر الدهنى lipopolysaccharide للبكتيريا سالبة - الجرام، يبدو أن إنترليوكين - ١ يؤدي دورا حيويا بمصاحبة عامل تقرح الورم TNF كما وضح من التأثيرات المفيدة في قفل عملها. وإن تطوير هذه الطرق للاستخدام مع البشر، من المرجح أن يكون عالي القيمة في معالجة الإصابات من البكتيريا السالبة لجرام.

وفي بعض الحالات، قد يؤدي تراكم الخلايا الملتهبة أن يكون عاملا محددا للعامل، كما وضح في التجارب التي أجريت على الأرانب بالالتهاب السحائي البكتيري bacterial meningitis. وقد كان قصور هجرة الخلايا البيضاء إلى سائل المخ والحبل الشوكي CSF مرتبطا بنقص الضرر والوفيات. ولكن هل ستكون هذه الطريقة (حقن الجسم المضاد وحيد النسيلة الخاصة بجزيئات التصاق الخلايا البيضاء) ذات قيمة في المرض السحائي الكروي meningococcal البشري؟ والإجابة أن ذلك يبقى في حاجة للتأكيد.

لقد أمكن تأسيس الارتباط بين إصابات معينة، وبين حالة مجموعة الدم للفرد. فالأشخاص ذوو مجموعة الدم صفر (O) يكونون أكثر عرضة للإصابة بالكوليرا عن ذوي مجموعات الدم الأخرى. كما توجد استعدادات متزايدة للإصابة أيضا، إذا لم يفرزوا مواد المجموعة الدموية في سوائل الأنسجة، وفي الإفرازات المخاطية (بمعنى أنهم غير مفرزين non-secretors). ويميل حاملو المكورات السبحية إلى أن يكونوا غير مفرزين. ففى دراسات أجريت على جماعات شيلية، وجد أن الناس الذين تكون مجموعة دمهم ب تكون احتمالية اكتسابهم لإصابة القناة البولية بايشيريشياكولاي أعلى بنسبة ٥٠٪ من الأشخاص الذين مجاميع دمهم غير - ب. كما أن الأشخاص ذوو مجموعة الدم ب يكونون أكثر عرضة للإصابات الجونوكوكية. أما الأشخاص الذين مجموعة دمهم غير ب والذين هم غير مفرزين، فيكونون أكثر عرضة للإصابة بالحمى

الروماتيزمية rheumatic fever ومرض روماتيزم القلب rheumatic heart . وقد وجد في معمل المؤلف، أن الأشخاص الذين مجموعة دمهم ب و أ ب والذين هم غير مفرزين، يكونون أكثر عرضة ثلاث مرات أعلى لإصابات القناة البولية، كما كان غير المفرزين أكثر سيادة من بين حالات الالتهاب السحائي المينينجوكوكي وهي دراسات تمت على عينات من اسكوتلاندا وايسلندا وشمالي نيجيريا . كما وجدنا أيضا أعدادا متزايدة من غير المفرزين، من بين مرضى السكر المعتمدين على الأنسولين (نوع ١) insulin dependent (type-1) diabetes ومرض جريفز للغدة الدرقية Graves' thyroid disease وكلاهما قد يكون له أساس معد.

الإصابة البكتيرية Bacterial Infection

توجد ثلاثة أشكال للمناعة ضد البكتيريا : (١) المناعة ضد السموم البكتيرية toxins ، (٢) المناعة ضد البكتيريا الخارج خلوية extracellular، و (٣) المناعة ضد البكتيريا داخلية الخلايا intracellar .

المناعة الوسيطة بالجسم المضاد Antibody - mediated immunity

مضادات السموم Antitoxins

تعود القدرات الإمراضية للعديد من الكائنات الدقيقة لإنتاج السموم الخارجية exotoxins . ومن بين الأمراض المعتمدة على هذه الآلية : الدفتيريا والكوليرا والتيتانوس والغانغرينا الغازية gas gangrene والتسمم البوتشيلي botulism .

وسم الدفتيريا، على سبيل المثال، عبارة عن سلسلة عديدة الببتيد ذات وزن جزيئي نحو ٦٢٠٠٠ دالتون. ولا يعد الجزيء السليم نشيطا، لكنه يحتاج إلى اختزال إحدى قناطر ثنائي الكبريت disulphide bridge والتحلل المائي hydrolysis لسلسلة الببتيد من أجل تحرير قطعة نشيطة. ويعتقد أن هذا يحدث على غشاء خلايا العائل، مما ينتج عنه دخول القطعة السامة إلى الخلية، حيث تتداخل فيها مع تخليق البروتين. وتعود تأثيرات سم الكوليرا إلى قدرته على الارتباط بسكر دهني glycolipid نوعي في خلايا الجدار المعوي. بعدئذ يمر مكونان للسم خلال خلايا الجدار، ويدخل إلى السيتوبلازم ويطلق

الزناد switches on غير عكسي irreversibly إنزيم تحليق الأدينين adenylcyclase (إنزيم صنع أدينوسين أحادي الفوسفات AMP الحلقي) بعدئذ تتقدم الخلية المنشطة في إفراز السائل في التجويف المعوي، مما ينتج عنه فقد السائل بغزارة من الأنسجة.

إن الأجسام المضادة التي قد تكتسب إما بالتحصين (التطعيم) immunization أو من الاصابة السابقة، أو تعطى سلبيا passively كمصل مضاد antiserum تكون قادرة على أن تعادل neutrilize السموم البكتيرية. ولكي تعطي حماية، يجب على الأجسام المضادة، إما أن تكون موجودة بكمية كافية، مثلما يجب أن تكون عليه بعد إعطاء المصل المضاد، أو أن تنتج بأسرع من السم، الذي ينتجه الكائن الدقيق. ومن المرجح أن يحدث هذا، إذا كان الفرد قد تعرض سابقا لكائن، أو منتجاته عن طريق الإصابة الطبيعية، أو التحصين. وفي مثل هذه الحالة، فإنه يجب على الفرد أن يكون قادرا على أن يظهر استجابة مناعية ثانوية سريعة (ص - ١٦٦). ويمكن القول بأن الفرد كان قد سبق تعرضه، لأن لديه ذاكرة مناعية immunological memory للسم، وأن لديه عشيرة من الخلايا الجاهزة والمنتظرة، كي تستجيب بسرعة للسم الخارجى، أما الفرد المصاب، الذي ليس لديه ذاكرة مناعية، فإنه قد يحتاج إلى أن يعطى جسما مضادا واقيا prophylactically من أجل أن يتغلب على الخطوات الأولى للإصابة إلى أن ينتج الجسم المضاد.

وقد تم التعرف تمامًا إلى أن السموم البكتيرية، إنزيمية الطبيعة وأن الجسم المضاد يستطيع بطريقة ما، أن يتداخل مع قدرة الإنزيم على التفاعل مع مادة الوسط الخاصة به. ولم يعتقد بأن الجسم المضاد، يتفاعل مع الموقع الفعال من الإنزيم، ولكن كلما كان أقرب منه في التفاعل، كان من المرجح أن يكون أكثر فعالية في قدرته المعادلة، وأن التفسير الأكثر احتمالا للتأثير المثبط للجسم المضاد، إنما يكمن في أنه ينتج مايسمى الإعاقة الفراغية steric hindrance التي تعني ببساطة أنها تعترض الطريق، وتمنع فيزيائيا الإنزيم من أن يأتى في وضع وثيق مع مادة وسطه. وتدعم هذه الفكرة الإثباتات findings الموجودة بأن الجسم المضاد يكون فعالا أكثر بكثير ضد الإنزيمات، التي تكون لمواد وسطها substrates أوزان جزيئية عالية، عما لو كانت ضد مواد الوسط التي أوزانها الجزيئية منخفضة.

المناعة ضد البكتيريا الخارج خلوية Immunity to extracellular bacteria

تثبط عديدات سكر المحفظة التحسيس والابتلاع الخلوي. إذ أن سلالات المكورات السبحية الرئوية (ستربتوكوكاس نيمونيبي)، والتي تسمى عادة المكورات الرئوية (نيموكوكساي)، من أمثلة البكتيريا المحفظية encapsulated المعروفة جيدا التي تتداخل مع الابتلاع الخلوي، بواسطة اللاقمات الكبيرة الموجودة بالحويصلات الهوائية alveolar macrophages . إذ تعتبر المحافظ عديدة السكر المعقدة هي المحددات الرئيسية لشراسة virulence الأنواع. ويوجد أكثر من ٨٠ نوعا مصليا وأن معاودة الإصابة reinfection بأنواع مصلية مختلفة يعد أمرا شائعا. إن الأفراد الذين لديهم طاردات الهدبيات المخاطية mucociliary reflexes مختزلة، أو لديهم وظيفة اللاقمات الكبيرة مختزلة (مثل أن يحدث ذلك بالتدخين) يكونون أكثر عرضة للإصابة.

وتعتبر المكورات السبحية (ستربتوكوكساي) مجموعة ب مسببا مهما للالتهاب السحائي لدى الأطفال حديثي الولادة neonatal meningitis والناتج عن تكون مستعمرات من الكائنات الدقيقة غير الضارة في مهبل vagina الطفلة أثناء الوضع parturition . ولمكونات الكربوهيدرات المحفظية القدرة على إقفال تنشيط المكمل، ومن ثم تثبيط آلية الدفاع المهمة لدى الأطفال، الذين تكون أجهزتهم المناعية غير ناضجة.

ويعد عديد ريبيتول polyribitol (محفظة هيموفيلاس إنفلونزي *Haemophilus influenzae*) أنتيجينا ضعيفا، ولذا فإنه يمكن لهذا الممرض للجهاز التنفسي أن يسبب التهابا شعبيا bronchitis والتهابا رئويا وإصابة جهازية systemic مشتملة على الالتهاب السحائي لدى الأطفال. وقد أمكن تطوير لقاح معشوق conjugate vaccine مع سم الدفتيريا وبروتينات الغشاء المربوطة لسكر عديد ريبيتول المحفظة، من أجل استحثاث المناعة لدى الطفل الصغير.

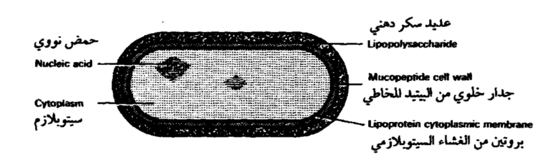
ومن بين البكتيريا المحفظية المهمة الأخرى، أنواع نيسيريا وكليبسيللا نيمونيي *Klebsiella pneumoniae* وباكتيرويدز فراجيليز *Bacteroides fragilis* . وفي إصابات نيسيريا جونوروييي ونيسيريا مينتجيتيديس، يعتبر نظام المكمل مهما في المناعة. ولا يوجد دور قاطع لإصابة نيسيرا جونوروييي للمناعة المضادة للمحفظة anticapsular ولكن تكون الأجسام المضادة ضد عديد سكر المحفظة النوعي للمجموعة فعالة، في

إصابات نيسيريا مييننجيتيديس من مجموعتي أو جـ. وليس من الواضح أي دور للأجسام مضادة المحفظة النوعية، في إصابات كليبسيللا، ولكن الأجسام المضادة تكون نشيطة في إسراع الابتلاع الخلوي والقتل لكائنات باكتيرويدز.

وفي حالة الكائن الدقيق الذي لايفرز سموما خارجية، فإن الحماية المقدمة بواسطة الأجسام المضادة، تعتمد على التأثير المباشر للأجسام المضادة المتصلة بسطح الكائن الدقيق. ويمكن أن يكون لذلك عدد من التأثيرات، أهمها هو تشجيع الابتلاع الخلوي بالمبتلعات الخلوية من وحيدات النواة mononuclear phagocytes وبالخلايا البيضاء متعددة شكل النواة polymorphonuclear leucocytes. وللخلايا المبتلعة مستقبلات لموقع على القطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولين المناعي جـ (خاصة تحت أقسام IgG_1 و IgG_3 للإنسان). كما توجد أيضا مستقبلات لمكون C3b من المكمل. وهذا يعني أن البكتيريا المغطاة بالجسم المضاد والمكمل، سوف تلتصق بخلية مبتلعة، وتصبح عرضة للابتلاع الخلوي (انظر أيضا ص ٩٤). ويمكن للخلية المبتلعة في العديد من الحالات، أن تهضم الكائن الدقيق المبتلع، وذلك بإفراز متنوع من الإنزيمات الهاضمة المحمولة في الأجسام المحللة lysosomes الداخل خلوية، في فجوة الخلية المبتلعة. ومع ذلك، فإن بعض الكائنات الدقيقة، مثل ستربتوكوكساي ومايكوباكتيريام تيوبركيولوزيس، لها القدرة على مقاومة الهضم الداخل خلوي. ويحمل ستربتوكوكاس، كجزيء من جدار خليته، مادة تعرف باسم بروتين م M protein، الذي يعطي القدرة على مقاومة الهضم بواسطة الإنزيمات. فإذا وجدت مناعة ضد بروتين م، عن طريق سابق التعرض، أو التحصين الصناعي، عندئذ يكون ستربتوكوكاس عرضة للهضم الداخل خلوي. وتعتبر السلالات الخشنة rough (غير الشرسة avirulent) من سالمونيللي عرضة للهضم الداخل خلوي، على حين أن السلالات الناعمة smooth (الشرسة virulent) تكون قادرة على مقاومة الهضم بهذا الطريق. وتستطيع بعض المنتجات البكتيرية، مثل ثنائي ببتيدميورراميل muramyl dipeptide وتريهالوز ثنائي مايكوليت trehalose dimycolate وكذلك أيضا ببتيدات فورميل ميثيونيل formyl-methionyl أن تنشط الخلايا المبتلعة، وبذا تصبح أكثر كفاءة في أخذ وتكسير البكتيريا. وكل السموم الخارجية وعديدات التسكر الدهني للبكتيريا سالبة الجرام ومختلف مبلمرات الكربوهيدرات (مثل بيتا

جلوكانز (beta - glucans) التي توجد في الجدار الخلوي البكتيري تكون أيضا منشطات قوية للاقمات الكبيرة. ففي حالة الإصابات المعوية مثل تلك التي تكون بسبب سالمونيللا تايفي، أو ڤيبريوكوليرى virbrio cholerae ، يمكن أن تفرز الأجسام المضادة في التجويف المعوي وتهاجم الكائن من قبل أن يغزو الطبقة المخاطية المعوية. وتعرف هذه الأجسام المضادة التي تفرز بواسطة فرد محصن immune بأجسام مضادة الغائط (البراز) copro- antibodies وتكون بصفة سائدة IgA . وتنتج الجلوبيولينات المناعية IgA انتخابيا في الأغشية المخاطية المعوية والتنفسية (ص٧٢).

ويمكن الكشف عن IgA في العديد من الإفرازات المخاطية، بتركيزات عالية عن تلك الموجودة بالمصل، وتوجد خلايا بلازما المنتجة لـ IgA أكثر شيوعا في الصفائح الحقيقية lamina propria للأغشية الحقيقية في الطحال والعقد الليمفاوية. وقد عزيت وظائف مختلفة لمثل IgA هذا، ويوجد دليل على أنه يعمل كمضاد للسم antitoxin مع IgG في الحماية ضد الإصابة التجريبية للكوليرا. وقد اقترحت وظيفة أخرى لـ IgA وهي أنه بتفاعله مع الكائنات الدقيقة للمعي، يمنع التصاقها بجدار المعي. وقد اقترح ذلك بواسطة تجارب في الفئران، منعت بها كائنات الكوليرا من الالتصاق بجدار المعي في وجود IgA. وقد اقترحت وظيفة أخرى لـ IgA من سرسوب colostrum الإنسان، الذي يرتبط بايشيريشيا كولاي والمكمل معا. وقد افترض بأن تأثير ذلك على عديد السكر الدهني لجدار الخلية البكتيرية، يؤدي لتعريض الببتيد المخاطي mucopeptide المبطن underlying. ويمكن ذلك الإنزيم المحلل الهادم lysozyme (ص٣٠) من هضم طبقة الببتيد المخاطي، مما ينتج عنه تحلل البكتيرة. وعادة تكون الكائنات السالبة لجرام مثل ايشيريشيا كولاي مقاومةلتأثيرات الإنزيم المحلل الهادم (الشكل رقم ٦ , ٥). ويجب ملاحظة أن هذه التأثيرات قد ثبتت بواسطة المعايرات في المعمل in vitro وقد لاتعكس مايحدث لدى الحيوان السليم. وتتضمن التأثيرات الأخرى للجسم المضاد المتفاعل مع سطح الكائن الدقيق التحلل الخلوي. والذي يحدث بتنشيط نظام المكمل، والتموضع localization للكائن بالتلزن أو التكتل clumping. وإنه من الممكن حتى تخيل أن الجسم المضاد، يعمل بتغطية البكتيريا النامية، ولذا فإن الخلايا البنوية، عندما تتكون، تظل في تكتل بدلا من التوزع dispersing.



شكل رقم (٦ ,٥). بكتيرة عصوية bacillus موجبة لجرام تبين عديد السكر الدهني الذي يحمي الجدار الخلوي المكون من الببتيد المخاطي للجدار من تأثيرات الإنزيم المحلل الذي يحلل المخاط mucolytic وقد يهاجم IgA + المكمل عديد السكر الدهني ويسمح بوصول الإنزيم المحلل للجدار الخلوي.

وبعيدا عن تأثير التكتل في البكتيريا، فيبدو أن للتلزن تأثيرا قليلا في حيوية، أو النشاط التنفسي للكائنات، على الرغم من أنه يمكن تخيل أن البكتيريا، في مركز كتلة كبيرة من الكائنات المتكتلة، لابد وأن تكون محدودة في نشاطها الأيضي ببساطة، لأنه تنقصها مواد غذائية كافية. ويقترح عمل حديث، بأنه يمكن للجسم المضاد، أن يثبط أخذ الحديد بواسطة بعض البكتيريا، أن نقصه يمكن أن يثبط نموها.

وقد اقترح دور واق لـ IgE وذلك باكتشاف توزيع مماثل لهذا الجلوبيولين المناعي، لذلك الذي وجد لـ IgA في الإفرازات المخاطية، المنتجة بواسطة خلايا البلازما الموضعية. ومعروف أن IgE يتصل بسطح الخلايا الحلمية، وعلى الارتباط مع الأنتيجين، مسبباً إزالة تحبب degranulation الخلايا الحلمية مع تحرير الهستامين. وتؤدي هذه التفاعلات لدى الأفراد ذوي الحساسية allergic إلى حالات فرط الحساسية hypersensitivity (ص ٣٥٥). فإذا حدثت على نطاق أصغر في مساحة موضعية، فقد تكون مفيدة في إحداث استجابة التهابية، مع مايعقبه من إزالة للكائن الدقيق (انظر أيضا ص ٢٧٠).

أمثلة من آليات الدفاع ضد البكتيريا Examples of defence mechanisms against bacteria

إن إمراضية البكتيريا غير الغازية non-invasive مثل كوريني باكتيريام دفثيري وڤيبريو كوليري تعتمد على قدرتهما في إنتاج السم. وتنمو كائنات الدفتيريا على سطوح

الخلايا الطلائية للقناة التنفسية العليا. ويقتل سمها الخارجي الخلايا المخاطية. ويمكن أن يدخل السم إلى مجرى الدم والأوعية الليمفاوية مسببا جروحا (أعطابا) في أعضاء عديدة (ص ٢٣٩). ويعتبر جزيءالسم غير نشيط إلى أن يتم اختزال قنطرة واحدة من ثنائي الكبريت، وتتحلل مائيا سلسلة الببتيد التي تحدث على غشاء خلية العائل. وتكون الأجسام المضادة ضد السم antitoxin المستحثة بالتحصين immunization بالسم المضعف (توكسويد toxoid) فعالة جدا في منع المرض. ومن ناحية أخرى فتعتمد الكوليرا على إنتاج سم خارجي، يعمل موضعيا على الطبقة المخاطية للأمعاء الدقيقة، ويدخل سيتوبلازم الخلية ويشغل switches on إنزيم الأدينيل الحلقي وبذا فإن الخلايا المنشطة تفرز كميات غزيرة من السائل في التجويف المعوي، مع إحداث إسهال مائي watery diarrhoea. ويعتمد الشفاء من الكوليرا على تكوين IgA ضد الكائن وسمه. وتظهر المناعة ضد المرض عقب الشفاء وهي مزودة بـIgA الإفرازي.

وتختلف الإصابات بالبكتيريا المسببة للدوسنتاريا مثل الشيجيللات shigellae والسالمونيللات salmonellae عن تلك التي وصفت للتو. إذ تغزو البكتيريا الأنسجة مسببة تقرحا ulceration للأنسجة المخاطية. وفي حالة السالمونيللات، قد تغزو البكتيريا مجرى الدم، ومن ثم تؤثر في الأعضاء الأخرى. وتعتمد الحماية من إصابات من هذا النوع أيضا على إنتاج IgA فيما عدا أن يكون غزو مجرى الدم قد حدث فعلا. وفي هذه الحالة يصبح IgG أكثر أهمية بمصاحبة الآليات الوسيطة بالخلية. وتعتبر المناعة الوسيطة بالخلية ضرورية، لتدمير السالمونيللات التي تكون قد أخذت بواسطة اللاقمات الكبيرة.

المناعة السائلية في الإصابات البكتيرية – تلخيص

Humoral immunity in barterial infections - summary

١ – يمكن أن يعادل الجسم المضاد السموم البكتيرية، على سبيل المثال، من الدفتيريا والكوليرا والتيتانوس ومن كائنات التسمم البوتشيلى.

٢ – يمكن أن يتصل الجسم المضاد بسطح البكتيريا وفي هذه الحالة:

(أ) يعمل كمحسس opsonin ليمكن من الابتلاع الخلوي، مثل IgG.

(ب) يمنع التصاق الكائنات الدقيقة بخليتها الهدف، مثل IgA في المعي.

(جـ) تنشط نظام المكمل مؤدية للتحلل البكتيري.

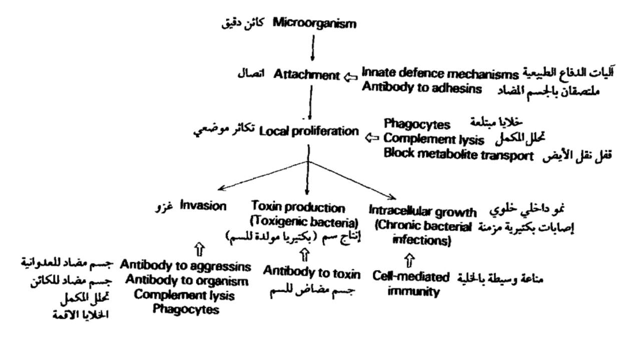
(د) تكتل (تلزن) البكتيريا مؤدية للابتلاع الخلوي.

(هـ) تثبط أخذ الحديد بواسطة البكتيريا، وذلك بمنع البكتيريا من إطلاق مركباتها المرتبط بها الحديد.

(و) يتفاعل IgE المتصل بالخلايا الحلمية مع الميكروب مسببا إطلاق الهستامين، مع استجابة التهابية وإزالة للكائن الدقيق (فإذا حدث ذلك بزيادة، فإنه قد يؤدي إلى فرط الحساسية - الفصل التاسع).

(ز) تثبط حركة البكتيريا ومن المحتمل النشاط الأيضي.

يلخص الشكل رقم (٧,٥). دور الجهاز المناعي ضد الممرضات البكتيرية.



شكل رقم (٧,٥). مخطط بياني يوضح تقدم الإصابة وآليات الدفاع المناعية.

المعقدات المناعية في الإصابات البكتيرية Immune complexes in bacterial infections

يمكن أن تكون الأجسام المضادة ضد الأنتيجينات البكتيرية مسؤولة عن التأثيرات الضارة وكذلك أيضا المفيدة. ويرتبط غالبا مرض المعقد المناعي (نوع - ٣ من فرط الحساسية، ص ٤٠٢) مع الإصابة البكتيرية، إلا أنه لم يدرس مثلما درس في الإصابات

الڤيروسية (انظر ص ٢٦٥). ويكون التهاب القلب الداخلي endocarditis المعدي بسبب ستافيلوكوكساي وستربتوكوكساي مرتبطا مع المعقدات الدوارة من الجسم المضاد والأنتيچينات، وعلى الرغم من كونها تساعد على التشخيص، إلا أنه يمكنها أيضا أن تؤدي لإحداث جروح lesions في المفاصل والكلى وإلى إلتهاب الأوعية الدموية vasculitis أيضا وطفحات rashes الجلد. وترتبط التوابع sequelae الأخرى لإصابة ستربتوكوكاس الحادة، مثل الحمى الروماتيزمية والتهاب مرشحات الكلى glomerulonephritis، مع ترسيب deposition المعقدات المناعية وإطلاق الوسائط الالتهابية (انظر ص ٣٦٥). ومن الأمثلة الأخرى للإصابة البكتيرية، حيث قد تؤدي المعقدات المناعية دورا في الإمراض الجذام وحمى التيفويد والسيلان.

المناعة المكتسبة الوسيطة بالخلية Acquired cell-mediated

المناعة الخلوية المعتمدة على اللاقمة الكبيرة Macrophalge-dependent cellular immunity

يعتبر الابتلاع الخلوي آلية مؤثرةمهمة جدا، لاستئصال العوامل المعدية، لكن تستخدم هذه العملية غالبا بواسطة الممرضات لتأسيس الإصابة.

وإذ يبدو الابتلاع الخلوي المحترف ممثلا باللاقمات الكبيرة، بأنه ليس هدفا جذابا للممرضات الميكروبية من منظور تسليمها بالعوامل المبيدة للميكروبات microbicidal. إلا أنها، مع ذلك، تعتبر خلايا الهدف target المفضلة للعديد من الممرضات البكتيرية والفطرية والأولية. وتستخدم هذه الممرضات متنوعا من مستقبلات سطح اللاقمة الكبيرة، لتتمكن من الدخول وتقاوم القتل بعد ذلك باستخدام حيل subterfuges متنوعة. وتؤدي حركة الخلايا المبتلعة لانتشار الممرض الميكروبي خلال كل أنسجة العائل.

ويحدث ارتباط البكتيريا المغطاة بالجسم المضاد لغشاء اللاقمة الكبيرة، عن طريق مستقبلات لجزيءالقطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولينات المناعية (FcRs) وإطلاق إنتاج المواد الأيضية للأكسچين المتفاعل reactive oxygen metabolites التي تكون مبيدة للبكتيريا bactericidal. وقد طورت بعض البكتيريا آليات حماية، تقوم بمعادلة أنشطة الابتلاع

الخلوي المبيدة للبكتيريا . وتستخدم هذه المرضات داخلية الخلايا سطح المستقبلات، لتحصل على دخول بتنشيط المكمل عن طريق المسار البديل والارتباط بمستقبلات المكمل على اللاقمة الكبيرة . ولا يمكن هذا فقط البكتيريا بأن تدخل داخل سيتوبلازم الخلية endocytosed ولكنه يتجنب أيضا إطلاق إنتاج مواد أيضية للأكسجين المبيد بكتيريا (على النقيض من الارتباط عن طريق مستقبل جزيءالقطعة المتبلورة للجلوبيولين المناعي) Fc Rs . وتظهر المرضات الداخل خلوية التي تعيش داخل الخلايا المبتلعة متنوعا من الآليات، التي تقاوم بها قتل الابتلاع الخلوي . وتشتمل هذه على التداخل interference مع القتل التأكسدي (مثل السكر الدهني الفينولي phenolic glycolipid لمايكوباكتيريام ليبري *Mycobacterium leprae* (ميكروب الجذام) والفوسفوجليكان الدهني lipophosphoglycan في ليشمانيا دونوڤاني *Leishmania donovani* التي تكنس scavenge المواد الأيضية للأكسجين) ومقاومة تأثير إنزيمات التحلل الهادم، أو الببتيدات المبيدة للميكروبات ومنع اندماج الجسم الداخلي endosome مع الأجسام المحللة lysosomes (مثل مايكوباكتيريام تيوبركيولوزيس *Mycobacterium tuberculosis*) (ميكروب الدرن) . وآلية بقاء أخرى، هي الهروب من الجسم الداخلي إلى السيتوبلازم بإنتاج محلل lysin (مثل ليستيرولايسين listerolysin من ليستيريا مونوسايتوجينز *Listeria monocytogenes*) . ويشير دليل حديث إلى أن ليستيرا مونوسايتوجينز في النهاية eventaully تتحطم بكل من اللاقمات الكبيرة والخلايا البيضاء المتعادلة neutrophils . وتشير دراسات المجهر الإلكتروني، إلى أنها تكون قادرة على البقاء مابين ٢٤ إلى ٤٨ ساعة وأنها ترى بعد ذلك تتكسر بواسطة الخلايا اللاقمة المنشطة . وعلى العكس تقتل سالمونيللا تايفي ميوريام سريعًا بواسطة الخلايا اللاقمة : ويبدو من المرجح أن قدرة ليستيريا على استحثاث المرض، تكون راجعة لمقاومتها النسبية للتدمير الداخل خلوي وهروبها إلى خلايا أنسجة أخرى للعائل، حيث يمكن للتكاثر أن يحدث .

ويعتمد البدء في المناعة ضد المرضات المأخوذة داخليا باللاقمات الكبيرة على تكسير الأنتيچينات الميكروبية، ربما بواسطة الإنزيمات المحللة الهادمة . وترتبط الببتيدات الناتجة مع جزيئات قسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC في آخر حيز compartment للجسم الداخلي، وبعد ذلك ينقل المعقد إلى سطح اللاقمة

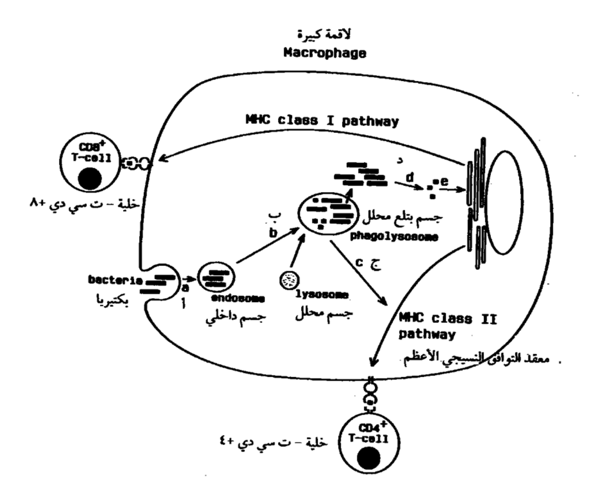
الكبيرة. وتتعرف خلايات +CD4 على أنتيجين قسم ٢) لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع الشروع في استجابة مناعية. ويعتبر إنتاج الليمفوكاينات (خاصة إنترفيرون جاما) عنصرا مهمًا في الاستجابة المناعية، والتي من شأنها أن تنشط وظائف اللاقمة الكبيرة المبيدة للبكتيريا (الشكل رقم ٨,٥).

وقد تم التعرف حديثا إلى مسار إضافي يؤدي للمناعة، ويعتمد ذلك على الأنتيچينات الميكروبية المتسربة leaking من الأجسام الداخلية، التي تدخل إلى سيتوبلازم الخلية المبتلعة. ويؤدي هذا إلى ارتباط البتيدات المشتقة من الميكروب مع جزيئات قسم -١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، إلى تنشيط الخلايا الليمفاوية- ت سي دي ٨+ ($CD8^+$). ولاتستطيع هذه الخلايا الليمفاوية أن تحلل خلاياها الهدف فقط، ولكن قد بينت أيضا أنها تنتج إنترفيرون جاما والليمفوكاينات الأخرى.

وتعد القصة أكثر تعقيدا بالتوصل إلى أن خلايا-ت سي دي ٤+ تمتلك أيضا خواص محللة للخلايا cytolytic. وقد وجد في الإصابات المايكوباكتيرية لدى الإنسان، أن أغلب النشاط المحلل خلويــــا cytolytic activity، إنمـــا يعود إلى خلايا -ت سي دي ٤+ وليس إلى خلايا -ت سي دي ٨+ .

وقد وصف النشاط المحلل الخلوي لخلايا - ت على أنه سلاح ذو حدين double - edged sword، فعلى حين أن تحلل الخلية الهدف، يمكن أن ينتج عنه تحرر ممرض ميكروبي من داخل الخلية، ولذا فإن الممرض يصبح عرضة للابتلاع الخلوي والتدمير. إلا أنه يمكن أيضا حدوث الضرر للخلية الهدف، مثلما يحدث للخلية الكبدية hepatocyte المحتوية داخل خلويا على ليستيريا، أو خلية شوان Schwann المحتوية على عصويات الجذام، ومايلحق ذلك من عطب للكبد والعصب على الترتيب.

ومن الخلايا الأخرى التي تؤدي دورا في المناعة الخلوية ضد الممرضات الداخل خلوية هي الخلايا القاتلة طبيعيا natural killer وتحت مجموعة من خلايا - ت التي تمتلك شكلا مختلفا من مستقبل خلايا - ت (مستقبلات خلايا - ت من نوع جاما - دلتا γδ) (انظر ص ٧٨). وهذه الخلايا عبارة عن عشيرة قليلة نسبيا من حيز خلية - ت (أقل من ٥ ٪) ولكنها تتوسع بدرجة ملحوظة عن طريق الاتصال مع أنتيچينات المايكوباكتيريا وبعض سلالات المكورات السبحية. وستافيلوكوكساي. ومثل أغلبية



شكل رقم (٨, ٥). البكتيريا المبتلعة داخل خلويا endocytose تحدث (أ) بأخذها إلى الجسم الداخلي endosome التي بعد ذلك (ب) تندمج مع الجسم المحلل lysosome لتكون جسما مبتلعا محللا phagolysosome. وتتكسر البكتيريا داخل هذا الحيز وتدخل الببتيدات (■) مسار تقديم قسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (ح) وفي بعض الحالات (مثل إصابات ليستيريا) تهرب البكتيريا من الجسم المبتلع المحلل وتنمو في السيتوبلازم. ويمكن أن تتكسر البروتينات المشتقة من هذه الكائنات (د) بواسطة جسم يحتوى على إنزيمات محللة بروتين proteosome وتنتج الببتيدات (□) وتدخل مسار تقديم قسم -١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (هـ) ويمكن أن تساعد خلايا - ت سي دي ٤+ التي تتعرف إلى معقد قسم -٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم الببتيد في بدء الاستجابة المناعية وتنتج الليمفوكاينات، التي تنشط اللاقمة الكبيرة المصابة. وتتعرف خلايا - ت سي دي ٨+ إلى معقد قسم -١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم/ الببتيد مؤدية إلى استجابة تسمم خلوي cytotoxic، أي موت الخلية وإطلاق الليمفوكاين.

عشائر خلايا – ت (التي لها مستقبلات خلايا – ت من نوع ألفا– بيتا αβ) فإن خلايا – ت جاما – دلتا تكون محللة للخلايا cytolytic وتنتج الإنترليكونات interleukins .

ويعد أيضا تنشيط اللاقمات الكبيرة نتيجة للإصابة بمرض بكتيري معين فعال ضد بكتيريا أخرى، تكون قد أخذت بواسطة اللاقمات الكبيرة . فمثلا، تعطى إصابة الفأر بالمايكوباكتيريا مقاومة ضد الإصابة بليستيريا، في جرعات من ليستيريا يمكنها أن تكون عادة قاتلة .

وتتباين سلالات الفئران النقية داخلية التزاوج inbred في استعدادها للإصابة بالعوامل المعدية . ويبدو أن هذا راجع إلى تحسين قدرة اللاقمات الكبيرة من السلالات المقاومة، كي تستحث الخلايا الليمفاوية، ربما نتيجة للزيادة في التعبير عن قسم –٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم على سطح اللاقمة الكبيرة .

إن ارتفاع نسبة حدوث مرض السل tuberculosis والصعوبة البالغة في علاجه لدى السود مقارنة بالعشائر من البيض (انظر ص٢٤) تتوازى بشدة مع نظام چين بي سي چي المحكوم عند الفأر mouse Bcg gene-regulated في أنه يوجد نقص في قدرة اللاقمات الكبيرة على قتل عصويات السل الداخل خلوية لدى الأفراد السود . وللآن لم يوجد المناظر البشري لچين بي سي چي في الفأر . وعند الفأر يتحكم موقع چين بي سي چي في كل من نمو البكتيريا ونشاط اللاقمة الكبيرة المبيد للبكتيريا، على الرغم من أن منتج الچين لم يتم عزله بعد .

وحتى عندما تفشل اللاقمات الكبيرة في إزالة البكتيريا، فإنها تتراكم في موقع الإصابة مكونة ورما حبيبيا granuloma ونسيجا ليفيا، وبذا تعزل المرض وتمنع انتشار الإصابة .

وأنشطة اللاقمات الكبيرة في دفاعات العائل، موضحة في الشكل رقم (١٣ , ٤) وآليات المراوغة evasion ملخصة في الجدول رقم (١٠ , ٥) .

جدول رقم (١٠ ,٥). المرضات الداخل خلوية وآليات المراوغة

.Intracellular pathogens and evasion mechanisms

الممرضات	آليات المراوغة
البكتيريا	
مايكوباكتيريام تيوبركيولوزيس *Mycobacterium tuberculosis*	تمنع إندماج الجسم المبتلع - الجسم المحلل وتتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل .
مايكوباكتيريام ليبرى *M. leprae*	تهرب من الجسم المبتلع إلى السيتوبلازم وتتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل .
ليستيريا مونوسايتوچينز *Listeria monocytogenes*	تنتج ليستيرولايسين وتهرب من الجسم المبتلع إلى السيتوبلازم .
ليچيونيللا نيموفيليا *Legionella pneumophilia* الجسم *acidification*	تمنع اندماج الجسم المبتلع - الجسم المحلل وتثبط تحميض الجسم المبتلع وتتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل .
الفطريات	
هستوبلازما كابسولاتام *Histoplasma capsulatum*	تتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل وتأثيرات الإنزيمات المحللة الهادمة .
الأوليات	
ليشمانيا *Leishmania* وتوكسوبلازما *Toxoplasma*	تتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل واندماج الجسم المبتلع - الجسم المحلل .

المناعة في الإصابة الڤيروسيةImmunity in Virus Infections

المقدمة Introduction

مثل البكتيريا، فقد طورت الڤيروسات العديد من الآليات، لاستغلال exploiting نواحي الضعف في الجهاز المناعي للعائل وتجنب، في بعض الأوقات، التدمير الكامل للآليات المناعية. ومثل هذه الاستراتيجيات تعطي الڤيروس وقتا subverting

لتأسيس نفسه في أنسجة العائل، كما هو ممثل بفترات التحصين المطولة لبعض الإصابات الڤيروسية، مثل السعار rabies والالتهاب الكبدي ب hepatitis B . وبعض الڤيروسات ناجحة جدا في تجنب الدفاعات، بحيث إنها تقاوم العائل إلى مالانهاية. غالبا في شكل كامن latent غير منتج للمرض.

وأحد أغلب أهم الاستراتيجيات المتكشفة بواسطة الڤيروسات، هي أن تصاب خلايا الجهاز المناعي نفسها (الجدول رقم ١١ , ٥). وغالبا يكون تأثير ذلك، هو عدم تمكين الخلية التي تمت إصابتها من أداء الوظائف الطبيعية. وتصيب العديد من الڤيروسات البشرية الشائعة خلايا الجهاز المناعي شاملة الحصبة الألمانية rubella والغدة النكفية mumps والحصبة measles وبعض ڤيروسات أدنو adenoviruses، وأغلب ڤيروسات القوباء herpes viruses والڤيروسات العكسية retroviruses وفي بعض الأحيان ڤيروس الالتهاب الكبدي - ب. وتكون عواقب هذا النوع من الإصابة في بعض الأحيان اختزالا مؤقتا في المناعة لكل من الڤيروس المعدي والكائنات الدقيقة الأخرى شاملة البكتيريا والفطريات. وتحدث غالبا الإصابات البكتيرية عقب إصابات ڤيروسية لهذا السبب. إن الإحباط الدائم للمناعة يعد عاقبة خطيرة، تؤدي للاستعداد للإصابة بتلك الفطريات والأوليات والبكتيريا والڤيروسات غير الضارة.

جدول رقم (١١ , ٥). أمثلة للتأثيرات المدمرة subvertive للڤيروسات على الوظيفة المناعية

الڤيروس	الخلايا المتأثرة	التأثيرات
HIV (الأيدز) إتش. أي. ڤي .HIV	الخلايا الليمفاوية - ت، الخلايا الليمفاوية - ب، وحيدات الخلية/ اللاقمات الكبيرة، microglial brain cells	الإمراضية الخلوية cytopathogenicity فقدان خلايا ت $CD4^+$ (يوجد عليها مستقبل للڤيروس) استنزاف وعطب وظائف الخلايا المصابة استحثاث سايتوكاينات cytokines التي من شأنها أن تنشط التعبير عن ڤيروس الأيدز
ڤيروس لاكتيك ديهيدروجينز للفئران lactic dehydrosenase virus (LDV) of mice	اللاقمات الكبيرة التي تحمل جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم	استنزاف خلايا قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم الموجبة (+ve) مع تثبيط وظيفة تقديم الأنتيجين للاقمات الكبيرة.

ڤيروس القوباء البسيط ١ , ٢ herpes simplex 1&2 ڤيروس الجدري vaccinia virus ڤيروس أدنو – ١٢ adenovirus 12 ڤيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus	خلايا متنوعة تحمل أنتيچينات قسم – لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (كل الخلايا ذات الأنوية)	تقلل التعبير عن جزيئات قسم – لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على سطح الخليـة والتداخل مع أنشطة خلايا – ت $CD8^+$
ڤيروس – ابشتاين – بار Epstein - Barr virus	خلايا – ب الليمفاوية (عن طريق مستقبل CR2)	التنشيط متعدد النسائل لخلايا – ب ينتج الڤيروس مركبا يحاكى mimics انترليوكين ١٠ (L.I — 10) الذي يثبط إنتاج انترفيرون جاما .
ڤيروس الالتهاب الكبدي–ب Hepatitis B virus	خلايا الكبد	تحرر الأنتيچينات الڤيروسية ، استحثاث التحمل tolerance في خلايا–ب مع الفشل في إنتاج الأجسام المضادة لأنتيجينات الڤيروس السطحية . تثبيط إنترفيرون ألفا . إنتاج وقفل استجابة الخلايا المصابة للإنترفيرون INF.
ڤيروس الخلايا الليمفاوية المسبب للالتهاب السحائي لدى الفئران Lymphocytic choriomeningitis virus (LCM) in mice	الخلايا الليمفاوية – ت	الحذف النسيلى clonal deletion لخلايا – ت مع فقد الاستجابة للفيروس .

وتشمل آليات أخرى تستخدم بواسطة الڤيروسات ، لتهرب من الجهاز المناعي التباين الأنتيچيني antegenic variation (مثل ڤيروسات الإنفلونزا) وتحرير release الأنتيچينات وإنتاج أنتيچينات عند مواقع ، ليست في متناول inaccessible الجهاز المناعي . وتستخدم ڤيروسات ريو reoviruses التي تصيب اللاقمات الكبيرة الإنزيمات المحللة الهادمة لبدء تقشير uncoating الڤيروس قبل التكاثر . وهذا على النقيض مع الڤيروسات ، التي تصيب عادة الطبقة المخاطية ، مثل ڤيروس شلل الأطفال poliovirus

وڤيروسات الرشح rhino viruses التي تتحطم بسرعة، إذا أخذت بواسطة اللاقمات الكبيرة. ويمكن للڤيروسات التي تتمكن من البقاء داخل خلايا طويلة العمر، مثل اللاقمات الكبيرة، وأن تنتشر في الأنسجة. وتهرب الإصابات الڤيروسية الكامنة latent مثل القوباء البسيط herpes simplex أو ڤاريسيلا - زوستر varicella-zoster من انتباه الجهاز المناعي، وذلك بواسطة التعبير إما عن لاشيء، أو عن كميات محددة فقط من الأنتيچين على سطح الخلايا، التي تصيبها. والڤيروسات التي تتحرك من خلية إلى خلية، دون أن تدخل السائل الخارج خلوي مثل ڤيروس الدمج الخلوي التنفسي respiratory syncytial virus تهرب من تأثيرات الجسم المضاد.

وأحدث مثال على التداخل الڤيروسي مع وظائف خلايا الجهاز المناعي، إنما هو الإصابة بڤيروس نقص المناعة البشري إتش. أي. ڤي human immunodeficiency virus (HIV). وقد تقدمت المعرفة، نتيجة للدراسات التي أجريت استجابة لظهور هذا المرض الخطير جدا، إلى درجة كبيرة، فيما يتعلق بآليات وعواقب الإصابة بهذا الڤيروس وبعدد من الڤيروسات الأخرى. وقد تم تصنيف categorized عواقب الإصابة الڤيروسية لخلايا الجهاز المناعي إلى:

١ - إصابات تسبب نقصا مناعيا مؤقتا للأنتيچينات غير ذات القرابة (وفي بعض الأحيان لأنتيچينات الڤيروس المسبب للإصابة، كما شوهد في الإصابات بڤيروس ريو reovirus للفأر والقوباء البسيط والإنفلونزا). ومن المعروف جيدا بأن المرضى الذين عانوا من إصابات الڤيروس، مثل الإنفلونزا والحصبة الألمانية والحصبة وڤيروس مضخم الخلايا، إنما يكونون عرضة للإصابات البكتيرية وغيرها. وقد يرتبط هذا في بعض الأحيان بتخليق محبط depressed للجلوبيولين المناعي، بواسطة الخلايا الليمفاوية وبالتداخل interference مع وظائف الابتلاع الخلوي الضد ميكروبي.

٢ - إحباط دائم للمناعة للأنتيچينات غير ذات القرابة (وأحيانا لأنتيچينات الڤيروس المعدي). وتعتبر متلازمة عوز (عرض نقص) المناعة المكتسبة acquired immunodeficiency syndrome مثالا على مثل هذا التأثير، حيث يصبح المريض عرضة للإصابة بالأوليات والبكتيريا والفطريات التي لا تسبب ضررا أصلا.

الآليات الفعالة في الإصابات الڤيروسية

Effector Mechanisms in Viral Infections

إما أن تكون الاستجابة المناعية للإصابة الڤيروسية تحت إكلينيكية، أو إكلينيكية اعتمادا على العديد من الآليات، التي تشمل كلا من المناعة السائلية والوسيطة بالخلايا. وآلية دفاعيةمهمة تلك هي إنتاج الإنترفيرونات، التي تمتلك وظيفتين أساسيتين: (١) تثبيط التكاثر الڤيروسي، (٢) وتنشيط آليات دفاع العائل.

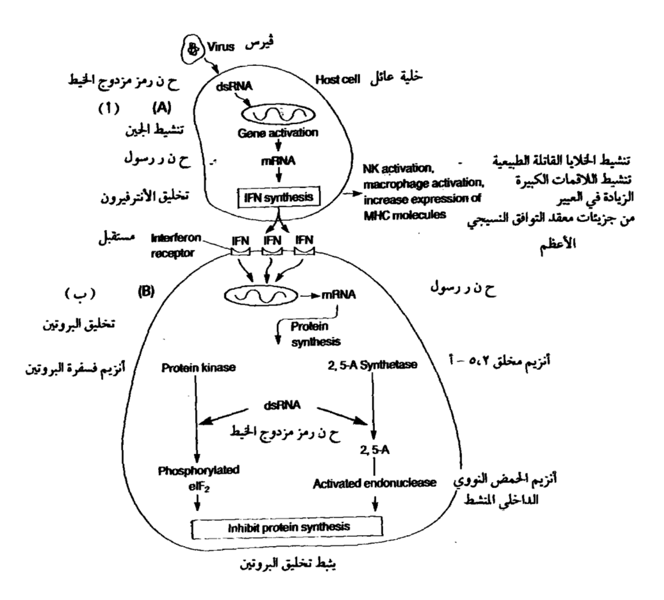
الإنترفيرونات (المتداخلات) Interferons

لقد عرف مصطلح إنترفيرون، وقت اكتشافه في عام ١٩٥٧ بأنه عامل ينتج بواسطة الخلايا استجابة لإصابة ڤيروسية، والذي يحمي خلايا أخرى من نفس النوع من المهاجمة بمدى واسع من الڤيروسات. وإنه من الواضح الآن أن هذا النشاط يكون وسيطا، بعدد من عائلة كبيرة من البروتينات التنظيمية regulatory proteins.

ولدى الإنسان، كما هو لدى عدد آخر من الأنواع، يوجد نوعان من الإنترفيرونات (INF). فيتكون نوع -١، من إنترفيرون ألفا ($INF-\alpha$) وإنترفيرون بيتا ($INF-\beta$) واللذان ينتجان في خلايا وحيدة النواة mononuclear cells في الدم السطحي وفي الخلايا الليفية fibroblasts على الترتيب. أما نوع - ٢، أو مايسمى جاما إنترفيرون ($INF-\gamma$)، فهو عبارة عن ليمفوكاين ينتج استجابة لإشارة أنتيچينية نوعية. ويوجد چين واحد فقط لإنترفيرون بيتا وواحد لإنترفيرون جاما ولكن يوجد على الأقل ٢٣ چينا مختلفا لإنترفيرون الفا تشفر coding لـ ١٥ بروتينا وظيفيا. وكل چينات إنترفيرون ألفا ذات قرابة وثيقة ومتكتلة على كروموزوم ٩، قريبا من چين إنترفيرون بيتا؛ على حين يوجد إنترفيرون جاما على كروموزوم ١٢. ويقع إنتاج الإنترفيرونات تحت تحكم استحثاثي صارم strict inductional control. وتنتج إنترفيرونات نوع ١ استجابة لوجود ڤيروس أو بكتيريا معينة داخل خلوية. وقد يكون ح ن ر مزدوج الخيط double - stranded RNA مستحثا مهمًا. وينتج أساسا إنترفيرون جاما، الذي له دور كبير جدا في التحكم في الاستجابات المناعية، من الخلايا الليمفاوية المنشطة بالأنتيچين.

ولتبذل هذه الجزيئات تأثيراتها الأحيائية، فإنها لابد وأن تتفاعل مع مستقبلات سطح الخلية. ويشارك كل من إنترفيرون ألفا وإنترفيرون بيتا مستقبلا مشتركا، على حين يرتبط إنترفيرون جاما بمستقبله النوعي الخاص. وتعمل الأنترفيرونات، بعد الارتباط بمستقبل سطح الخلية، بالاستحثاث السريع والمؤقت transiently أو برفع تنظيم up-regulating بعض الجينات الخلوية، أو بخفض تنظيم down-regulating الأخرى. ويكون التأثير الكلي هو تثبيط التكاثر الڤيروسي، وتنشيط آليات دفاع العائل.

ويكون النشاط ضد الڤيروسي antiviral وسيطا عن طريق الإنترفيرون المتحرر من الخلية المصابة ڤيروسيا وارتباطه بخلية مجاورة واستحثاث تخليق البروتينات الضد ڤيروسية antiviral proteins (الشكل رقم ٩, ٥). وتعد الإنترفيرونات شديدة القوة في هذه الوظيفة، تعمل على تركيزات حتى واحد فيميتوعياري femetomolar ($١٠^{-١٥}$). ويمكنها أن تثبط أطوارا عديدة من دورة حياة الڤيروس - كالاتصال attachment والتقشير uncoating، والنسخ transcription الڤيروسي المبكر والترجمة translation الڤيروسية وتخليق البروتين والتبرعم budding. ويمكن اكتشاف بروتينات جديدة عديدة في الخلايا المعرضة للإنترفيرون، ولكن اقترحت الأدوار العظمى لإنزيمين يثبطان تخليق البروتين: ٢َ, ٥َ - إنزيم مخلق أوليجوأدينيلات 2',5'-oligoadenylate ((2,5-A synthetase) synthetase وإنزيم مفسفر البروتين protein kinase. ويعتمد نشاط كل من هذين الإنزيمين على ح ن ر مزدوج الخيط الذي يكون مزودا بالوسيطات intermediates الڤيروسية في الخلية. ويعد إنزيم فسفرة البروتين مسؤولا عن فسفرة الهستونات histones وعامل بدء تخليق البروتين protein synthesis initiation factor (eIF2) ويؤدي هذا إلى تثبيط تخليق البروتين داخل الخلايا المستحثة بالإنترفيرون بسبب تثبيط تجميع assembly الريبوزومات ribosomes. ويستحث بقوة إنزيم مخلق ٢, ٥-أ في خلايا الإنسان بكل أنواع الإنترفيرون الثلاثة ويكون ٢َ, ٥َ- أوليجونيوكليوتيدات مربوطة بالأدينوسين 2',5'-linked oligonucleotide من أدينوسين ثلاثي الفوسفات adenosine triphosphate (ATP). وتنشط الأوليجونيوكليوتيدات هذه إنزيم الحمض النووي الداخلي endonuclease التي تكسر كلا من ح ن ر الرسول والريبوزومي مع حدوث تثبيط لتخليق البروتين. وإن ضرورة وجود ح ن ر مزدوج الخيط، من أجل التعبير الكامل عن هذه التأثيرات،



شكل رقم (٩ , ٥). آليات مقترحة (أ) استحثاث تخليق الإنترفيرون و (ب) إنتاج مقاومة للإصابة بالفيروس. وتستحث خلية (أ) لإنتاج إنترفيرون (INF) بوجود ح ن ر مزدوج الخيط (ds RNA). ويتحرر الإنترفيرون (ألفا أو بيتا اعتمادا على نوع الخلية) ويرتبط بالمستقبلات على خلايا أخرى. ويمكن أن يسبب هذا التفاعل تنشيط الوظائف الفعالة للعائل وتستحث حالة تضاد ڤيروسي antiviral state في الخلايا المجاورة (ب). ح ن ر رسول = mRNA، ٢ , ٥-أوليجو أدينيلات = 2',5' - oligoadenylate.

يمكن أن يحمي safeguard الخلايا غير المصابة من التأثيرات الضارة لهذه الإنزيمات.

وبعض تأثيرات الإنترفيرون تكون نوعية للڤيروس. إذ أن بروتين إم اكس Mx المستحث عند الفئران بواسطة إنترفيرون ألفا/ بيتا (INF - α/β) يكون نوعيا مسؤولا عن المقاومة ضد الإصابة بڤيروس الإنفلونزا. ويوجد بروتين ذو علاقة في الخلايا

البشرية ومن المحتمل أن بعض البروتينات الأخرى المستحثة بالإنترفيرون، يمكنها أن تعطي مقاومة لأنواع ڤيروسية نوعية. وترتبط مقاومة الخلايا المعاملة بإنترفيرون جاما (INF-γ) للطفيل توكسوبلازما جونيدياي *Toxoplasma gonidii* بالإنزيم إندول أمين داي أكسچينيز indolamine dioxygenase الذي يقوم بهدم catabolizes الحمض الأميني الأساسي تربتوفان tryptophan. ومع ذلك، فإن للإنترفيرونات تأثيرات في نمو خلية العائل وتمايزها. وتعد الإنترفيرونات، وخاصة إنترفيرون ألفا (INF- α) وإنترفيرون بيتا (INF-β) مثبطات قوية لنمو الخلية العادية والخلية السرطانية malignant. وقد أوضحت عدد من المحاولات الإكلينيكية أن إنترفيرون ألفا يكون نشيطا ضد بعض السرطانات البشرية، خاصةذات الأصل في الخلايا الدموية haemopoietic origin.

وللإنترفيرونات القدرة على تحوير modify الاستجابات المناعية بما يلي: (١) تبديل altering تعبير جزيئات سطح الخلية، (٢) تبديل إنتاج وإفراز البروتينات الخلوية و (٣) تحسين أو تثبيط وظائف الخلية الفعالة. وواحد من الطرق الرئيسية التي بها يتحكم الإنترفيرون في الاستجابة المناعية، يكون باستحثاث أو تحسين الجزيئات المشفرة بواسطة معقد التوافق النسيجي الأعظم. فيرتفع تنظيم up-regulated چينات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بكل أنواع الإنترفيرون، وكذلك الحال بالنسبة للمايكروجلوبيولين - بيتا ٢ (β_2- microglobulin). ويقوم إنترفيرون جاما باستحثاث وزيادة التعبير عن أنتيچينات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وبالإضافة إلى أن الإنترفيرونات يمكنها أن تستحث، أو تحسن التعبير عن مستقبلات سطح الخلايا، مثل مستقبلات القطعة المتبلورة Fc ومستقبلات لعدد من السايتوكاينات. وسوف تزيد هذه الأنشطة من كفاءة التعرف إلى الأنتيچين وتؤدي إلى مزيد من الاستجابة المناعية الفعالة.

وقد اتضح أيضا أن الإنترفيرونات تكون متورطة في التحكم في استجابات خلية - ب. فعندما تضاف في المعمل in vitro أو في الكائن الحي in vivo فإنها يمكن أن تثبط، أو تحسن استجابات الجسم المضاد الابتدائية، أو الثانوية اعتمادا على الجرعة ووقت الإضافة. ويبدو أن التأثيرات التنظيمية تكون على خلايا - ب ذاتها، وذلك عن طريق زيادة تقديم الأنتيچين، ومن خلال تأثيرها في خلايا - ت التنظيمية.

ويعمل عدد من الخلايا المناعية الفعالة على قتل خلايا الهدف المصابة. وتستحث السمية الخلوية cytotoxicity للاقمات الكبيرة، والخلايا البيضاء المتعادلة وخلايا - ت والخلايا القاتلة طبيعيا (NK)، بواسطة الإنترفيرونات. ويكون لإنترفيرون جاما المنتج بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت القدرة على تنشيط اللاقمات الكبيرة، كي تقتل البكتيريا الداخل خلوية. ولهذا الليمفوكاين كل الأنشطة الخاصة بالمركب الذي تعودنا على معرفته بعامل تنشيط اللاقمة الكبيرة macrophage activating factor (MAF). وللخلايا القاتلة طبيعيا N.K القدرة على تدمير مدى من الخلايا الشقيقة syngeneic والمتباينة allogeneic التي من حيوانات مختلفة xenogeneic في نمط غير محدد unrestricted بمعقد التوافق النسيجي الأعظم (انظر أدناه). ويتولد عن التفاعل بين الخلايا القاتلة طبيعيا، وهدفها تحرير إنترفيرون ألفا وإنترفيرون جاما. وتزيد كل أنواع الإنترفيرون الثلاثة من نشاط الخلية القاتلة طبيعيا في المعمل، ولدى الكائن الحي ليس فقط باستدعاء recruiting سابقة الخلايا الطبيعية pre-NK لتصبح محللة نشيطة، ولكن أيضا بزيادة مجال spectrum الخلايا المتحللة. وليس واضحا الآليات التي تجعل بها الإنترفيرونات الخلايا سامة للخلايا، ولكن مايدعو للاهتمام أن تستطيع الإنترفيرونات استحثاث السايتوكاينات، مثل عامل تقرح الورم tumor necrosis factor (TNF).

عامل تقرح الورم Tumor necrosis factor

قد سجل عنه بأن له عدة أنشطة ضد ڤيروسية antiviral شبيهة بإنترفيرون جاما، لكنها تعمل من خلال مسار مختلف. ومع ذلك، فإذا ما أضيف كل من عامل تقرح الورم وإنترفيرون جاما معا عندئذ يرى تأثير متآزر synergestic. وإذا ما أضيف عامل تقرح الورم إلى الخلايا بعد الإصابة الڤيروسية، فإنه قد يؤدي إلى تدميرها، حتى ولو كانت الخلايا مقاومة بطبيعتها لعامل تقرح الورم. وهذا التأثير يكون أيضا متآزرا مع إنترفيرون جاما. وقد اتضح أن بعض الڤيروسات، يمكنها أن تطلق تحرر trigger the release عامل تقرح الورم من الخلايا وحيدة النواة mononuclear وإنه يبدو من المرجح على أن هذا السايتوكاين عبارة عن استجابةمهمة للعائل ضد الإصابات الڤيروسية.

وتعد أيضا تفاعلات وسيطة معينة بالخليةجزءا من الدفاعات الطبيعية ضد

الإصابات القيروسية. ففي القتل الطبيعي، فإن التراكيب التي يتعرف إليها بواسطة الخلايا الفعالة، التي تسمى الخلايا القاتلة طبيعيا، غير معروفة، لكن التغيرات في مستوى التعبير عن عدد من مركبات السطح على الخلايا المصابة، قد يكون مهمًا. وواحد من أكثر المرشحين ترجيحا، هو مستقبل ترانسفيرين transferrin. إن تكوين ارتباط (معشوق) conjugate وثيق بين الخلية القاتلة طبيعيا، والهدف يستحث الخلية الفاعلة على إنتاج مركبات سامة، من شأنها أن تؤدي لموت الخلية المصابة. وقد استخدمت الأجسام المضادة، التي تتعرف إلى الخلية الفاعلة لتستنزف deplete هذه الخلايا من الفئران. كما وجد بأن هذه الفئران المعاملة تكون أكثر عرضة لقيروس مضخم الخلايا عند القوارض murine cytomegalovirus عن الفئران العادية. وبناء عليه، فإن القتل الطبيعي، قد يكون خط الدفاع الأول ضد الهجوم القيروسي، قبل أن تتولد الاستجابة المناعية المكتسبة. ويزداد القتل الطبيعي بالإنتروفيرونات، بزيادة كل من عدد الخلايا الفعالة وقدرتها القاتلة، وبناء عليه، فإن آليتي الدفاع الطبيعي هاتين يبدو أنهما تعملان معا، لحماية العائل من الإصابات القيروسية.

المناعة الوسيطة بالجسم المضاد Antibody - mediated immumity

تكون الإصابات القيروسية، وبخاصة تلك التي تسببها القيروسات المعوية enteroviruses، متكررة وقاسية، عندما تكون المناعة السائلية humoral معطوبة impaired كما في حالات النقص المناعي الموروث inherited immumodeficiency. ففي نوع براتون Bruton type للنقائص (انظر ص٣٧٧) قد يتكشف مرض شلل الأطفال poliomyelitis بعد التطعيم. وقد يشاهد أيضا الالتهاب السحائي المخي meningioencephalitis المسبب عن قيروس إكو echovirus وقيروس كوكساكي coxsackie. وقد بين إعطاء العقاقير المثبطة مناعيا immunosuppressive، في العديد من التجارب التي أجريت على الفأر، أن الجسم المضاد يكون أساسا للشفاء من عدد من الإصابات القيروسية، شاملة قيروسات الإنفلونزا وكوكساكي. ويبدو أن الجسم المضاد يعمل من خلال التحسيس opsonization المتبوع بالابتلاع باللاقمات الكبيرة، أو بواسطة معادلة القيروسات بالملزنات الدموية haemagglutinins.

ويبدو في العديد من المواقف أن للفيروسات القدرة على الهروب، من هذه الآليات الواقية للعائل وتظل معدية، حتى عندما تتعقد complexed مع الجسم المضاد. وتصبح بعض الفيروسات كامنة latent، مثل مجموعة القوباء، وأنها تعاود نشاطها reactivated بالرغم من وجود الجسم المضاد الدوار، وتمر من خلية إلى خلية دون أن تدخل مجرى الدم. ومن آليات الهروب الأخرى، مثلما هو مع فيروس الإنفلونزا، وقد تمت مناقشتها أدناه. ويمكن أن يأخذ المكمل دورا في معادلة الفيروسات بتحسيس دقائق الفيروس، أو بتحليل الفيروسات المغلفة مباشرة. وتمتلك الفيروسات العكسية retroviruses بروتينا، يمكنه أن يعمل كمستقبل لـC1q، وأنه قد وجدت فيروسات أخرى تنشط مسار المكمل البديل.

حماية مجرى الدم أو الحماية السطحية Bloodstream or surface protection

تعتمد كفاءة الجسم المضاد في الإصابات الفيروسية بدرجة كبيرة، على ما إذا كان الفيروس يمر خلال مجرى الدم، من أجل أن يصل إلى العضو الهدف target organ. ومن الأمثلة المعروفة جيدا لفيروس يتبع مثل هذا الطريق، هو فيروس شلل الأطفال polio virus، فهو يعبر الجدار المعوي، ويدخل مجرى الدم، ثم يمر إلى الحبل الشوكي spinal cord والمخ حيث يتكاثر. ويمكن لكمية صغيرة من الجسم المضاد في الدم من أن **تعادل neutralize** الفيروس، قبل أن يصل إلى هدفه من الخلايا في الجهاز العصبي المركزي. ويسلك عدد من الفيروسات بنفس الطريقة، وتمر خلال مجرى الدم في طريقها إلى أهدافها من الأعضاء، وكأمثلة على ذلك فيروسات الحصبة measles والغدة النكفية mumps والحصبة الألمانية rubella والجديري المائي (الكاذب) chickenpox. ويتميز المرض الذي تسببه هذه الفيروسات بفترة حضانة **مطولة prolonged**.

وبالمقارنة، في مجموعة أخرى من الأمراض الفيروسية، التي تتميز بفترة حضانة قصيرة short مثل الإنفلونزا والبرد العادي common cold، فإن هذه الفيروسات لاتمر خلال مجرى الدم، حيث يكون العضو الهدف لها هو مكان دخولها إلى الجسم، و هي الأغشية المخاطية التنفسية. وفي هذا النوع من الإصابة، فحتى وجود مستوى عال من الجسم المضاد، سوف يكون غير فعال نسبيا ضد هذه الفيروسات مقارنة بتأثيرها في

الڤيروسات المنقولة بالدم blood - borne . ولأجل أن يعمل هذا الجسم المضاد على مثل هذه الڤيروسات التنفسية، فيجب أن يمر خلال الأغشية المخاطية إلى الإفرازات التنفسية. وقد بين فحص محتوى الجسم المضاد في الإفراز المخاطي، على أنه على النقيض مما هو في الدم، يوجد قليل جدا من الجسم المضاد IgG ولايوجد غالبا IgM وأنه هكذا يبدو أن الأغشية المخاطية، لاتبدو منفذة تماما للأجسام المضادة من هذه الأقسام. ومع ذلك، فلقد وجد بأن الجلوبيولين المناعي السائد في هذه الإفراز ات هو IgA المصنع في خلايا البلازما في الصفيحة الأصلية lamina propria للأغشية المخاطية. وقد تم بيان أن IgA الموجود في الإفرازات المخاطية يعد مسؤولا عن معظم النشاط المعادل ضد ڤيروسات البرد العادي. وأحد الاستنتاجات التي يمكن التوصل إليها، ذلك هو طرق التحصين immunization التقليدية conventional المصممة لإنتاج مستوى عال من الجسم المضاد في الدم، إذ ليس من المرجح بأنها تكون فعالة ضد الڤيروسات، التي تهاجم الأغشية المخاطية، وأن بعض الجهود موجهة لتطوير طرق لاستحثاث إنتاج الجسم المضاد الموضعي من نوع IgA في الأغشية المخاطية ذاتها (انظر ص ٢٨٠). وكمثال على هذه هو إعطاء ڤيروس الإنفلونزا الحي المضعف live attenuated عن طريق الأنف intranasal administration الذي تم استخدامه على نطاق واسع في الولايات المتحدة والاتحاد السوفييتي (سابقًا) وهو متاح حاليا في بريطانيا.

إن أفضل طريقة لتحقيق حماية ضد المرض الڤيروسي، هي باستخدام لقاح ڤيروس حي، ومن الواضح بأن الإصابات الطبيعية للبشر بڤيروس الإنفلونزا تعطي حماية أكثر اكتمالا وأطول بقاء عما يعطيه التحصين vaccination . ويوجد دليل على أن الخلايا الليمفاوية – ت السامة للخلايا قد تكون في أهمية الجلوبيولينات المناعية في هذه الحماية. وينتج عن لقاحات الإنفلونزا المثبطة inactivated ولقاحات تحت الوحدة subunit إنتاج الجسم المضاد، ولكن بكفاءة أقل كثيرا في استحثاث الخلايا الليمفاوية – ت السامة للخلايا. وتعد الأجسام المضادة المعادلة المتولدة عن إصابة الإنفلونزا عالية النوعية للملزن الدموي haemagglutinin للڤيروس المعدي. وعلى النقيض، يبدو أن الخلايا الليمفاوية – ت سامة الخلاية لاتفرق discriminate بين مختلف ڤيروسات إنفلونزا

أ. ولذا فمن أجل مناعة فعالة طويلة الأمد لخلايا - ت يبدو أن اللقاحات الحية أكثر تفضيلا عن اللقاحات المثبطة.

ويبدو من المرجح بأن الدرجة العالية من المناعة المعطاة، بواسطة لقاح شلل الأطفال الحي المعطى بالفم، إنما تعود جزئيا للجسم المضاد المنتج موضعيا في المعي الذي يعادل الڤيروس، حتى قبل أن يصل إلى مجرى الدم. وقد تم بيان وجود الجسم المضاد IgA ضد ڤيروس شلل الأطفال في البراز في سائل الاثنا عشري duodenal fluid وفي اللعاب. وقد وضح أن الأجسام المضادة الموجودة بالأنف بلعوم تثابر persist لما لايقل عن ٣٠٠ يوم، الأمر الذي يتطابق مع الحماية طويلة الأمد، التي يقدمها إعطاء اللقاح عن طريق الفم. وإن مما يحظى ببعض الأهمية أن مستويات IgA من الجسم المضاد ضد شلل الأطفال antipolio قد وجد بأنها أقل لدى الأطفال الذين تكون قد أزيلت لهم اللوز tonsils أو الغدد الأدينويدية adenoids. وأكثر من ذلك، فإن التطعيم الابتدائي لهؤلاء الأطفال ينتج مستويات أقل من هذه الأجسام المضادة، عما هو عليه لدى الأطفال الذين لم تزال لوزهم. ويمكن أن تكون الإصابات الڤيروسية خطيرة بالذات، عندما تعطب المناعة السائلية. ففي نوع انتقاصات براتون Bruton type deficiencies(ص٣٧٧) قد يتكشف مرض شلل الأطفال poliomyelitis بعد التحصين بالڤيروس الحي، كما أن الالتهابات السحائية meningitis قد تتكشف بعد الإصابات بڤيروس إيكو echovirus أو كوكساكي coxsackie.

الانحراف الأنتيجيني Antigenic drift

في تلك الإصابات الڤيروسية التي تحدث فيها اعتداءات متكررة، مثل الإنفلونزا والبرد العادي، تكون الإصابة الجديدة نتيجة لسلالات مختلفة من الڤيروس والتي تكون غير حساسة نسبيا للأجسام المضادة المستحثة بالإصابة السابقة بواسطة سلالات أخرى. ويأتي الدليل على المناعة المثابرة persisting immunity لڤيروس من الدراسات التي أجريت في جزر فارو Faroe islands حيث حدثت عدة وبائيات epidemics متتابعة من ڤيروس الحصبة، التي كانت تفصلها فترات من ٦٥ و ٣١ عاما. فإن هؤلاء الذين لم تكن قد سبقت إصابتهم، هم الذين يظهر لديهم المرض.

وقد حدثت وبائيات الإنفلونزا على فترات من ٢ – ٣ سنوات على مدى الـ ٤ سنة الأخيرة، كما قد مالت الانفجارات الوبائية outbreaks لنوع ب إلى أن تتبادل مع وبائيات نوع أ. ويعد نوع الفيروس أ مسؤولا عن الوبائيات العالمية pandemics لإصابات الإنفلونزا. أما نوع إنفلونزا جـ فنادرا، إن كان على الإطلاق، أن يسبب وبائيات، ولم يسجل وجود متباينات variants منذ أن عزلت لأول مرة في عام ١٩٥٠. إن الأنتيجين الفيروسي الرئيسي الذي يعد مسؤولا عن استحثاث المناعة هو الملزن الدموى haemagglutinin (HA) و يسمى أحيانا بالأنتيجين الفيروسي "V" ويعتقد بأن موضعه على الأشواك spikes المتدة projecting من الغلاف الفيروسي. ولفيروسى الإنفلونزا نوعي أ و ب أنتيجينات من الملزن الدموى مختلفة، وأنه بين هذه النوعية يوجد عدد من العائلات المحددة، التي تختلف فيها أنتيجينات الملزن الدموي (HA) بشدة واحدة عن الأخرى. وتكون الاختلافات الأنتيجينية بين أنتيجينات الملزن الدموي الأساس، لتقسيم الفيروسات إلى عائلات من نفس النوع. ففى إصابة نوع أ، تكون العائلات هي أ، أ صفر، أ٢، قد ظهرت متتابعة وأنه في كل دورة قد سادت التاريخ الوبائي للإنفلونزا، فترة مابين ١ – ١٥ سنة وبعدها أزيحت displaced بالمتباينات الأنتيجينية الأخيرة. ويعتقد بأن انحراف الأنتيجين هذا من عائلة فيروس لأخرى، يعد واحدا من الطفرات المتقدمة progressive mutations، وبأن المناعة ضد السلالات الجديدة تصبح مهملة obsolete بمجرد أن تكون قد ظهرت متبيانات أنتيجينية متقدمة. وتكون عاقبة الانحراف الأنتيجيني هو ألا تتفاعل السلالات الجديدة جيدا مع الأمصال المضادة antisera للسلالات القديمة. ومن المحتمل أن يكون الانحراف الأنتيجيني نتيجة ضغوط انتخابية selective pressures جاء بها الجسم المضاد الذي فضل بزوغ طفرات، تعبر عن أنتيجينات سطحية مختلفة بدرجة كافية، بحيث تكون غير قادرة على الارتباط مع الجسم المضاد الموجود.

ويتشكل خطر من أن الطفرات المسؤولة عن انحراف الأنتيجين قد تظهر وتسود نتيجة للاستخدام الواسع النطاق، لعمليات التطعيم الموجهة ضد السلالات المسؤولة عن الوبائيات. وفي مثل هذا الموقف، فإن هذه الطفرات غير الحساسة لابد وأن تكون قد انتخبت من عشيرة فيروسية، وذلك لتحل مكان السلالة التي كانت سائدة سابقة.

ولا تقتصر ظاهرة انحراف الأنتيجين على ڤيروس الإنفلونزا، ولكن الجدل الذي استعرض أعلاه ليس لتشريع التطعيم لكافة الدول كوسيلة لحماية الماشية من ڤيروس الحمى القلاعية foot and mouth disease . وتعترض نفس هذه الصعوبات طريق تطوير لقاحات للبرد العادي، وكذلك لقاحات ضد ڤيروس الأيدز (إتش آي في HIV) . وقد يتطفر الأخير بمعدل خمس مرات أسرع من ڤيروس الإنفلونزا . ومن المعروف أن الڤيروسات التي مورثاتها من ح ن ر لها القدرة على التطفر كثيرا بصفة خاصة . وأنه من المرجح أيضا بأن الڤيروسات التي تبدلت altered تتابعات نيوكليوتيداتها nucleotide sequences إنما تظهر أثناء مرحلة الإصابة . ويمكن للعزلات من نفس الڤيروس من نفس المريض، أن تبين على أنها متميزة distinguishable .

ويشمل الانجراف الأنتيچيني antigenic shift تباينات أنتيچينية عظمى وواضح هذا في الإنفلونزا نوع أ . وقد حدثت التغيرات التي تم التعرف إليها ثلاث مرات في الأنتيچين ملزن الدم ومرتين في أنتيچين إنزيم نيورامينيديز neuraminidase . وقد وجد أن هذه التغيرات التي تحدث لڤيروسات الإنفلونزا، تكون مسؤولة عن انتشار الوبائيات على مدى الـ ٧٠ عامًا الأخيرة .

المعقدات المناعية في الإصابات الڤيروسية immune complexes in viral infections

يؤدي تكوين المعقدات المناعية بين الأنتيچينات الميكروبية والأجسام المضادة إلى معادلة وتصفية (إزالة) clearance الممرضات بواسطة الابتلاع الخلوي . ويتم ذلك بواسطة تفاعل مستقبلات Fc على الخلية المبتلعة مع مناطق Fc المعرضة من جزيء الجسم المضاد . وفي بعض الظروف، مثلما تتكون المعقدات في وفرة excess من الأنتيچين(مثلما تكون مواقع أقل من Fc متاحة وأيضا أن تكون صغيرة وذائبة)، أو في وجود وفرة من الجسم المضاد، الذي يكون أيضا صغيرا وذائبا، عندئذ تكون التصفية أقل كفاءة، حيث قد تترسب المعقدات على الأغشية المرشحة filtering membranes (مثل مرشحات glomeruli الكلية، أو الأغشية العصبية choroid plexus في المخ) وفي مواقع الاضطراب turbulence والضغط العالي في التركيب الوعائي vasculature (مثل منطقة الأورطي aortic) . وفي مواقف أخرى قد تتكون المعقدات ذاتها على سطوح الخلايا،

بواسطة ارتباط الجسم المضاد بأنتيچينات سطح الخلية، التي قد تكون داخلية التولد endogenous، كما هو الحال في مرض المناعة الذاتية autoimmune (ص٤٢٥)، وخارجي التولد exogenous والمشتق من كائن دقيق مثل الأنتيچينات الڤيروسية المغروسة inserted في غشاء الخلية. وهذا سوف يؤدي إلى تأثيرات سامة للخلايا، نتيجة سمية الخلايا الخلوية المعتمدة على الجسم المضاد antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) (انظر ص١٧٤). ولاتعبر فقط المعقدات الكبيرة التي تتكون قريبا من التكافؤ equivalence (ص٤٥٤) عن مناطق Fc من جزيئات الجسم المضاد، ولكنها أيضا تثبت المكمل وبذا تؤدي إلى أخذ فعال effective uptake وتصفية بواسطة الخلايا من نظام الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocyte مع خلايا كابفر Kupffer (اللاقمات كبيرة) للكبد التي تؤدي دورا سائدا.

وفي الأمراض المعدية نادرًا ما يحدث تكوين معقدات موضعية، لكن يمكن للمعقدات الدوارة circulating أن تترسب على مواضع مختلفة، مثل مرشحات الكلية والطبقة المبطنة للشرايين intima of arteries وأغشية المفاصل synovial membranes في المفاصل والأغشية العصبية choroid plexus . ويمكن أن يؤدي هذا إلى تحرير الوسائط الالتهابية inflammatory mediators الناتجة من تنشيط شلالات المكمل، وبالارتباط مع المعقدات مع مستقبلات Fc على الصفائح الدموية، والخلايا الحلمية ووحيدات الخلية والخلايا البيضاء المتعادلة. وتشتمل الإنزيمات المتحررة من النوعين الأخيرين للخلايا على إنزيم الإستيز elastase وكوللاچينيز collagenase وعلى الإنزيمات محللة البروتين المتعادلة مع تأثيرات مدمرة في النسيج الضام connective وتنشيط نظام التخثر coagulation.

وفي الإصابات الڤيروسية، تنتج غالبا المعقدات المناعية، التي يمكنها أن تؤدي إلى تعقيدات خطيرة في الإصابات، مثل إصابات الالتهاب الكبدي ب hepatitis B وڤيروس الدنجي Dengue virus لدى البشر و الفئران في الإصابة المسببة للالتهاب السحائي للخلايا الليمفاوية lymphocytic choriomeningitis. وتعد إمراضية الإصابة للأخير غير جيدة الفهم نسبيا (ص٢٧٠) وبأنه يمكن التعرف إلى المعقدات المناعية لدى الفئران حديثة الولادة neonatal في الكلى والقلب والكبد والطحال، وفي الجهاز

العصبي المركزي لدى الفئران، التي حدثت فيها إصابة عبر المشيمة transplacentally. وتتعارض إمراضية مثل هذه الإصابات التي تحدث للفئران حديثة الولادة، مع تلك التي تحدث لدى الفئران البالغة، حيث يعود الضرر فيها أساسا إلى سمية الخلايا الوسيطة بالخلية. ويختلف شكل المعقد المناعي الممرض في الفئران حديثة الولادة من سلالة لسلالة، وقد يكون مرتبطا بكمية C1q (ص٣٢) التي ترتبط بالمعقدات.

وفى إصابات البشر بڤيروس الالتهاب الكبدي - ب تنز (تطرح) shed الأنتيچينات السطحية في مجرى الدم، وتكون معقدات مع الجسم المضاد. ويمكن أن تؤدي المستويات المثابرة لأنتيچين الالتهاب الكبدي - ب إلى تكوين معقد مناعي يكون وسيطا في الضرر مثل التعقد المتعدد للشرايين polyarteritis nodosa والتهابات مصافي الكلى glomerulonephritis. وفي الإصابات الحادة، يمكن أن يحدث التهابات الأوعية الدموية vasculitis وطفح rash الجلد والتهاب المفاصل المتعدد polyarthritis كأعراض منذرة prodronal symptoms. وعلى حين أن العطب (التلف) الكبدي الأعظم في المرض يكون وسيطا بالخلية، إلا أن المعقدات المناعية توجد غالبًا في الجيوب الكبدية hepatic sinuses. ولكن من المحتمل ألا تكون مسؤولة عن تلف الكبد. ويمكن أن تؤدي المعقدات الموجودة بأغشية المفاصل، وبمصاحبة استنزاف مكونات المكمل، في نسبة من الحالات (حتى الثلث)، إلى الانحسار الذاتي self - limiting لالتهاب المفاصل المتعدد، مشابها في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthiritis. ويمكن أن تشارك المعقدات بطريقة أخرى في مثابرة الإصابة بالالتهاب الكبدي الڤيروسي - ب عن طريق قتل الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADCC) الذي يتوسط في قتل الخلايا المصابة بالڤيروس. وتمنع المعقدات باتصالها بمستقبل القطعة المتبلورة الخلية المتعلقة، من التعرف إلى الجسم المضاد الموجود على سطح الخلايا المصابة بالڤيروس.

وتعتبر حمى الدنجي النزف دموية Dengue haemorrhagic fever مرضا واسع الانتشار في جنوب شرقى آسيا، وقد وجد في جزر البحر الكاريبي وجزر المحيط الهادئ وفي إفريقيا. وقد وجد الجسم المضاد متورطا implicated في إمراضية مرض شرس مرتبطا مع الإصابة بڤيروس الدنجي. ويعتبر هذا أكثر مرض سائد لڤيروس منقول

بالمفصليات arbovirus يصيب الإنسان وهو عادة مرض معتدل mild مع حمى وطفح جلدي حلمي مرتفع maculopapular rash . ومع ذلك، فأحيانا يمكن أن يحدث شكل شرس من الإصابة، مع حدوث حمى نزف دموية وصدمة، يطلق عليها متلازمة (عَرض) صدمة الدنجي dengue shock syndrome . ويرى عادة شكل هذا المرض لدى الأطفال الذين يتكشف لديهم طفح مع نزف دموي (أرجواني purpura) مع إدماء bleeding شديد، ويحدث الموت من صدمة هبوط الضغط hypotensive shock في نحو ١ - ٣٪ من الحالات. وتوجد أربعة أنواع مصلية serotypes من ڤيروس الدنجي. وتعطي الإصابة الابتدائية لواحد من الأنواع المصلية لڤيروس الدنجي استجابة مناعية، من شأنها أن تستبعد الڤيروس. ومع ذلك، فإنه يوجد تراكب أنتيچيني antigenic overlap بين مختلف الأنواع المصلية والأجسام المضادة، الناتجة ضد النوع المصلي الأول، التي يمكنها أن تتفاعل مع أي إصابة لاحقة. وهذا الجسم المضاد متقاطع التفاعل cross-reactive لايكون معادلا non-neutrilizing ويؤدي لتكوين معقدات مناعية، وللتنشيط اللاحق للمكمل والصدمة. ويؤدي وجود ڤيروس مغطى coated بالجسم المضاد إلى الابتلاع باللاقمة الكبيرة، حيثما يتكاثر: وبسبب تحسين الأخذ، فإن التكاثر الڤيروسي يكون أكثر اتساعا، عما هو في الإصابة الابتدائية. ومن الضروري تحديد الدور المضبوط للجسم المضاد، في عملية إمراض عَرض (متلازمة) صدمة الدنجي، وذلك قبل أن يحض instigate على برنامج للتحصين (التطعيم).

ومن الإصابات الڤيروسية الأخرى، التي قد تؤدي فيها المعقدات المناعية دورا في إمراضية pathogenisis عملية المرض إصابات ڤيروس فلاڤو flavovirus* مشتملة على إصابات ڤيروس الحمى الصفراء، وڤيروس غرب النيل. وفي إصابات ڤيروس ابشتاين - بار وجدت الأنتيچينات الڤيروسية في معقدات مناعية في كلى المرضى المصابين بسرطان ليمفومابيركيت Burkitts lymphoma . وقد تكون المعقدات المناعية المترسبة في مختلف الأنسجة مسؤولة عن بعض الأعراض المرضية symptomatology للكثير من الإصابات الڤيروسية الحادة acute . ولقد أشير بأن ترسيب المعقدات المناعية

---

* المترجم: الصحيح هو فيروس فلافي Flavivirus = أي الفيروس الصفراوي.

في الأغشية المخية choroid plexus تعد مسؤولة عن الاضطرابات السلوكية behavioural disorders في الإصابات القيروسية غير ذات الأعراض asymptomatic .

المناعة الوسيطة بالخلية cell-mediated immunity

تقدم الأنتيچينات القيروسية ، شأنها في ذلك شأن الأنتيچينات الأخرى إلى خلايا – ت سي دي$^{+٤}$ بواسطة اللاقمات الكبيرة وغيرها من الخلايا المقدمة للأنتيچين مشاركة مع جزيئات قسم –٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . والخلايا التي تدعم التكاثر القيروسي تعبر عن قطع الأنتيچين القيروسي مع جزيئات قسم –١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . وتؤدي مشاركة association الأنتيچينات القيروسية مع جزيئات قسم – ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى بدء initiation استجابة مناعية ، على حين أن مشاركتها مع جزيئات قسم –١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ، تؤدي إلى تحلل الخلايا المصابة بواسطة خلايا – ت سي دي$^{+٨}$.

استبعاد القيروس وضرر النسيج Virus elimination and tissue damage

من المحتمل أن تكون الاستجابة المناعية السائلية humoral هي الشكل السائد للمناعة المسؤولة عن الحماية من معاودة الإصابة reinfection بالقيروسات . ولهذا السبب تهدف طرق التحصين immunization لإنتاج جسم مضاد دوار circulating أو مرتبط بالأغشية المخاطية . وفي حالة الإصابات القيروسية الابتدائية ، لايكون الوضع واضحا جدا ، ولكنه يبدو من المرجح على أنه يتضمن بعض أشكال المناعة الوسيطة بالخلية . فمن المعروف بأن الأطفال الذين لديهم نقص في جلوبيولينات جاما الخلقية(ص ٤١٤) hypogammaglobulinaemia يمكنهم أن يشفوا من الإصابات القيروسية دون إنتاج أي جسم مضاد معادل للقيروس . وذلك على الرغم من إمكانية هؤلاء الأطفال أن ينتجوا كميات قليلة من الجسم المضاد ، تكفي لمدهم بالمناعة ، إلا أنه من الواضح بأن القدرة على مقاومة الإصابة القيروسية ، تكون مرتبطة بالتفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية . ولهؤلاء الأفراد القدرة على تكشف تفاعلات خلية – ت العادية ضد الأنتيچينات البكتيرية والقيروسية ، وأن تكتسب الحساسية للكيماويات البسيطة

(ص ٤١٠) . ولدى المرضى بعدم وجود الجلوبيولين جاما من النوع السويسرى swiss-type agammaglobulinaemia (ص ٤١٧) . الذين لديهم نقص إضافي في المناعة الوسيطة بالخلية ، يكون استعدادهم للإصابة الڤيروسية عظيما جدا ، وغالبًا بعد الحقن الروتيني بلقاح الجدري الحي live smallpox vaccine يظهر جدري عام generalized vaccinia يعقبه الموت .

لقد وجد نوع نموذجي من الحيوانات المعملية laboratory model الذي مكن من الدراسة المستفيضة ، لدور المناعة الوسيطة بالخلية في الإصابة بالڤيروس . إذ أن الفئران المصابة بڤيروس الخلايا الليمفاوية المسبب لالتهاب الأغشية السحائية lymphocytic choriomeningits(LCM) عند الولادة في الرحم utero ، تصبح حاملة carrier مدى الحياة في أغلب أعضائها ، بما فيها الغدة الزعترية . ولاتظهر الفئران الحاملة أي استجابات لخلية – ت يمكن الكشف عنها ضد الڤيروس (ولكن استجابات عادية للأنتيچينات الأخرى) . ويبدو أن هذا يكون راجعا إلى الحذف النسيلي clonal deletion لسمية الخلايا الليمفاوية – ت النوعية بالڤيروس الموجودة داخل الغدة الزعترية . والإصابة المستمرة بڤيروس الخلايا الليمفاوية ، المسبب لالتهاب الأغشية السحائية (LCMV) تكون ضرورية للحفاظ على حالة التحمل tolerant state . وعلى النقيض ، فإن خلايا – ب تنتج الجسم المضاد ضد الڤيروسي anti-viral . وتتكشف عند الفئران البالغة المصابة بڤيروس الخلايا الليمفاوية ، المسبب لالتهاب الأغشية السحائية (LCMV) والذي لايكون ضارا بذاته للخلايا (غير ممرض للخلية non-cytopathic) ، وتظهر أعراض إكلينيكية (مثل : الالتهاب السحائي meningitis) مع بدء استجابة مناعية ضد الڤيروس . وإذا منعت هذه الاستجابة بواسطة عوامل مثبطة suppressive (مثل المصل المضاد للخلايا الليمفاوية antilymphocyte serum أو العقاقير السامة للخلايا أو الإشعاع irradiation أو إزالة الغدة الزعترية thymectomy) عندئذ لايتكشف المرض . فإذا ما عومل حيوان بهذه الطريقة ، ثم أعطي خلايا من الطحال من حيوان مصاب بالڤيروس ، ولكنه غير معامل ، فإن التغيرات المرضية pathological المميزة للمرض سوف تتكشف في الفئران المستقبلة recipient . ومن المرجح أن تحدث هذه التغيرات بواسطة التأثير السام للخلية لخلايا الطحال ، المنقولة المتفاعلة مع الخلايا المصابة للمستقبل . وتتولد متباينات من السايتوكاينات cytokines

في هذه الإصابة. ويملك إنترفيرون جاما نشاطا ضد ڤيروسي، لكن قد يشارك السايتوكاينات الأخرى في ضرر النسيج، كما هو الحال في الالتهاب المخي الشامل المتصلب تحت الحاد subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). وبذا فإن عواقب هذه الاستجابة المناعية يمكنها بذلك أن ترى ذات قوتين twofold: (١) تتحطم الخلايا المصابة بالڤيروس بواسطة خلايا الطحال المستحثة، بما هو مرجح بسبب إزالة الڤيروس، (٢) أن خلايا العائل ذاتها قد أضيرت، ويكون ذلك مسؤولاً عن التعبيرات المرضية للمرض. وما إذا كانت أم لم تكن التغيرات المرضية في أي إصابات ڤيروسية للإنسان، تعتمد على آليات من هذا النوع، فإن ذلك لايزال غير واضح في الوقت الراهن. ومع ذلك، فإن بعض التجارب المعملية، التي تكون فيها قد تحطمت الخلايا المصابة بڤيروس الحصبة measles أو بڤيروس الغدة النكفية mumps بواسطة التحصين مع خلايا طحال من حيوان محصن ضد الڤيروس، فإن ذلك يرجح بأن هذه الظواهر قد تحدث في حالة المرض ذاته. فقد وجدت لدى المتطوعين المصابين بڤيروس الإنفلونزا علاقة بين نشاط خلية –ت السامة للخلية وبين تناقص طرح shedding الڤيروس. وينطبق تحديد restriction معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC (ص٢٧٥) على فعل خلايا – ت في الإصابة الڤيروسة، وعلى خلايا سي دي⁸⁺ التي تتعرف إلى الأنتيچين الڤيروسي المرتبط بجزيئات قسم –١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الخلايا المصابة.

وهناك دليل إضافي بأن التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية، تكون هامةفي المقاومة ضد الڤيروسات، جاء من حقيقة أنه، كما هو الحال بالنسبة للعوامل البكتيرية الداخل خلوية، مثل عصويات السل والبروسيللات Brucellae (المسببة للحمى المالطية) فإن التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية المؤدية لإطلاق الليمفوكاين lymphokine (ص٢٤٧)، يمكن بيانها عقب العديد من أنواع الإصابة الڤيروسية. ومن أحسن الأمثلة المعروفة عن مثل هذا، هو التفاعل الذي يحدث سريعا عقب إعادة التحصين revaccination بڤيروس جدري البقر vaccinia حيث يحدث فيه إسراع acceleration للتفاعل (مقارنة بما يحدث في حالة التحصين الابتدائي) الذي يصل أقصاه عند ٧٢ ساعة مع أقل ضرر للنسيج وإزالة سريعة للعامل المعدي.

وتتكاثر ڤيروسات عديدة مثل شلل الأطفال وڤيروسات السرطانات الحلمية papillomaviruses وتنتج دقائق معدية داخل الخلايا. بعدئذ تتحرر من الخلية المصابة، حالما تتحلل وتذهب لتصيب خلية أخرى. ولدى أي فرد محصن، يمكن للجسم المضاد أن يعطي المناعة بمهاجمة الڤيروس الحر. كما وجدت الببتيدات المشتقة من الڤيروس على سطح الخلية المصابة، متشاركة مع جزيئات قسم ١ وقسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، والتي يمكن أن تعمل كمواقع تعرف لخلايا -ت سي دي $^{٨+}$ وخلايا - ت سي دي $^{٤+}$. وفي بعض المواقف وجدت الأنتيچينات الڤيروسية على سطح الخلية، وأن الأجسام المضادة الموجهة ضد هذه الجزيئات يمكن أن تعمل بمعاونة in conjunction مع الخلايا التي تحمل مستقبلات القطعة المتبلورة Fc في سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية (ص٩٤). وتظهر بعض الڤيروسات على سطح الخلية في شكل مغلف enveloped - مثل ڤيروسات الكبد ذات ح ن د heptadanviruses والڤيروسات شبه المخاطية paramyxoviruses المتبرعمة budding.

ويؤدي التعرف إلى الأنتيچينات الڤيروسية المتشاركة مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بمعاونة من إنترليوكين - ١ interleukin-1 إلى إنتاج الليمفوكاينات، التي تعمل كعوامل نمو وتمايز differentiation للخلايا الليمفاوية -ت و-ب، مستحثة استجابة مناعية، كما وصف سابقا (ص١٥٩). وتتعرف الخلايا الليمفاوية - ت سامة الخلايا، إلى كل من الخلايا الليمفاوية - ت سي دي ٨ و سي دي ٤، المتولدة بهذه الطريقة على الأنتيچينات الڤيروسية المشاركة لجزيئات قسم - ١ وقسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الترتيب، وتحرر مواد سامة تدمر الخلية المصابة (ص١٥٨). ويوجد دليل متعاظم، بأنه يمكن للسايتوكاينات أن تشارك مباشرة في إزالة الڤيروسات بتأثيرات ضد ڤيروسية. ويؤدي إنترفيرون جاما دورا دفاعيا مهمًا بزيادة تنظيم up-regulating التعبير عن جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الخلايا المقدمة للأنتيچين، ومن ثم تمكنها من تقديم الأنتيچين الڤيروسي لخلايا - ت سي دي ٤.

وقد اتضح أن الأطفال حديثي الولادة babies المصابون بالحصبة الألمانية الولادية congenital rubella يفرزون الڤيروس لفترات تصل حتى ١٨ شهرا من العمر. وهؤلاء

الأطفال يمتلكون مستويات عالية من الجلوبيولين المناعي م (IgM) للجسم المضاد ضد الحصبة الألمانية، والتي تبين أنه لم يتطور لديهم صفة التحمل عقب الولادة مباشرة neonatal tolerance (ص٢٠٥) ضد الڤيروس. ومع ذلك، فإن آليات مناعتهم الوسيطة بالخلية، تكون ناقصة نتيجة للتأثير المباشر للڤيروس على الخلايا الليمفاوية. ولاتستجيب الخلايا الليمفاوية المأخوذة من مثل هذا الطفل طبيعيا لمولد الانقسام النباتي بي. إتش. إيه PHA (ص١٤٧) كما يمكن للخلايا البيضاء المصابة معمليا بالڤيروس أن تظهر أنها أصبحت منقوصة بنفس الطريقة. وقد ارتبط **كبت تفاعلية الخلية الليمفاوية depression of lymphocyte reactivity** بعدد من الإصابات الڤيروسية، مثل الحصبة الألمانية والقوباء herpes وڤيروس مرض نيوكاسل (مسبب شوطة الدجاج fowl pest) Newcastle disease virus وڤيروس الالتهاب الكبدي hepatitis virus. ولڤيروسات معينة القدرة على أن تتكاثر replicate في اللاقمات الكبيرة macrophages (مثل الڤيروسات المنقولة بالمفصليات arboviruses، وڤيروس الالتهاب الكبدي الفئراني murine hepatitis)، وغيرها تفعل ذلك في **الخلايا الليمفاوية lymphocytes** (مثل فيروس التهاب الأغشية المخية المحلل للخلايا الليمفاوية: lymphocytic choriomeningitis virus، وڤيروسات اللوكيميا leukemia viruses وڤيروس إبشتاين – بار Epstein - Barr virus).

وقد درست التأثيرات التي تسببها الإصابة الڤيروسية على نشاط الجهاز المناعي باستخدام ڤيروسات لوكيميا الفئران. فعادة ينتج عن إصابة الفئران بهذه الڤيروسات تثبيط لنشاط الجهاز المناعي مؤثرة بذلك على كل من المناعة السائلية والمناعة الوسيطة بالخلية. وفي بعض الحالات (مثل الإصابة بفيروس فريند Friend virus) يكون هناك تثبيط انتخابي في قسم معين من الجلوبيولينات المناعية جـ (IgG) مما يقترح بحدوث تأثير على عشائر معينة من الخلايا الليمفاوية. وقد وجد أن طرد الأعضاء graft rejection يثبط بشدة عند الحيوانات المصابة بفيروس لوكيميا جروس Gross leukemia virus. وليس من الواضح الآليات التي وراء هذه التأثيرات. ومن بين الآليات المقترحة: أن الڤيروس يستحث تغيرات في أخذ وتجهيز الأنتيچينات؛ وتدمير خلايا الجهاز المناعي، والتنافس الأنتيچيني بواسطة منع الڤيروس من الاستجابة للأنتيچينات الأخرى. ولعدد من الڤيروسات (القوباء البسيط ١ و ٢ herpes simplex 1 and 2 وڤيروس ڤاكسينيا vaccinia

virus وڤيروس أدنو ١٢ adenovirus 12 وڤيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus) القدرة على اختزال التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم -١ على سطح الخلايا المصابة وبذا تقلل احتمالية التعرف بواسطة خلايا - ت سامة الخلايا. وقد تم التعرف على سايتوكاينات cytokines الإنترفيرونات interferons وعامل تقرح الورم tumour necrosis factor (TNF) كوسائط للاستجابات الضد ڤيروسية الجهازية. لكن العمل الحديث قد أوضح بأن سايتوكاينات معينة قد تحفز فعلا على التكاثر الفيروسي. فمثلاً، يبدو أن تكاثر فيروس إتش. آي. في HIV (المسبب لمرض الإيدز) يعتمد على حالة تنشيط خلية العائل مع زيادة إنتاج سايتوكاين. وينظم عامل تقرح الورم - ألفا TNF - alpha وإنترليوكين - ٦ IL - 6 التعبر عن ڤيروس إتش أي في. ويشفر جين موجود في ڤيروس إبشتاين - بار لبروتين يحاكى animics إنترليوكين - ١٠ (IL - 10) ويؤدي التعبير عنه لتثبيط إنتاج إنترفيرون جاما INF - gamma بواسطة الخلايا وحيدة النواة في دم الإنسان السطحي. ويحور ڤيروس لوكيميا خلايا - ت البشرية نوع-١ human T - cell leukemia type - 1 التعبير عن عدد من الجينات الخلوية بما فيها تلك الخاصة بالسايتوكاينات. إن التعبير الشاذ أو غير المناسب عن السايتوكاينات في الإصابة الڤيروسية قد يكون وراء بعض التعبيرات الإكلينيكية (السريرية) للمرض الڤيروسي.

وتشمل المضامين implications الإكلينيكية: مثابرة: persistence الڤيروس في غياب استجابة مناعية واقية وتكشف مرض المعقد المناعي (ص٤٠٢) وتعزيز potentiation نمو الورم كنتيجة للقدرة المناعية المثبطة وبالتالي آليات المراقبة المناعية immune surviellance (ص ٣٧٤).

الاستعداد للإصابات الڤيروسية ودور أنتيچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم
Susceptibility of virus infections and the role of the major histocompatibility antigens

إن أحد الأدوار القيمة للإنترفيرونات في المناعة الضد ڤيروسية هو زيادة التعبير عن أنتيچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم -١ . ومن المرجح أن هذا يسهل التفاعل بين الخلايا المصابة ڤيروسيا والخلايا الليمفاوية - ت محللة الخلايا (Tc - cells)

cytolytic lymphocytes . والآلية المحتملة التي يمكن أن تستخدمها الڤيروسات لمراوغة circumvent المراقبة المناعية بواسطة الخلايا الليمفاوية محللة الخلايا هى عن طريق تقليل التعبير عن أنتيچينات قسم -١ . ولڤيروسات أدنو القدرة على تقليل مستويات ح ن ر - الرسول لأنتيچينات قسم -١ وأيضا إنتاج بروتين سكري glycoprotein الذي يكون معقدات مع أنتيچينات قسم -١ والتي تتداخل مع نقلها الداخل خلوي . ويبدو أنه توجد اختلافات في قوة التفاعل بين البروتين السكري ومختلف أنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية HLA من قسم -١ مما يقترح بأن إمراضية الڤيروس قد تعتمد على نوع أنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية الخاص بالشخص المصاب .

وفى الفصل الرابع قد أعطي اعتبار للتنظيم الوراثي في الاستجابة المناعية بواسطة مجموعة من چينات التنظيم المناعي Ir genes . وقد بينت هذه على أنها وثيقة الصلة بتلك الچينات المنظمة للمحددات الأنتيچينية العظمى لطرد العضو المزروع (چينات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC) . وتعتبر منتجات الچين المرتبطة بچينات معقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولة عن التعاون بين الخلايا الليمفاوية - ت و ب مؤدية لاستجابة مناعية كماتم وصفها في صفحة ١٨٨ وتعد هذه الظاهرة مثيرة من وجهة نظر العلاقة المعروفة بين أنتيچينات التوافق النسيجي (المحددة بواسطة معقد چينات معقد التوافق النسيجي الأعظم) والاستعداد لڤيروسات معينة مستحثة للوكيميات في الفئران . كما قد يتحدد أيضا الاستعداد للإصابة عند الفئران بڤيروس الالتهاب السحائي المحلل للخلايا الليمفاوية (ص ٢٧٣) وفي البشر لڤيروس إس في - ٤٠ (SV - 40) بهذه الطريقة . ويبدو أن الاستجابة الطبيعية في الإنسان لأنتيچينات ڤيروسية معينة تكون تحت تحكم أنتيچينات الخلايا البشرية HLA بناء على ماتم الحكم عليه من الاستجابات ضد اللقاحات الحية . وقد وجدت استجابات فقيرة ضد لقاح الأنفلونزا لدى الأفراد الذين يمتلكون HLA - Bw38 و Bw39 على حين أنتج الأفراد الذين يمتلكون HLA - Bw55 و Bw56 عيارات عالية ضد لقاح الحصبة الألمانية . أما في المعمل فإن استجابات الخلايا الليمفاوية ضد توكسويد التيتانوس وڤاكسينيا vaccinia والبروتين المشتق المنقى PPD والأنتيچين ستربتوكوكى قد أظهرت ارتباطا مع HLA ، فمثلا الاشخاص الذين لديهم B5 مالوا للاستجابة بضعف ضد توكسويد التيتانوس وكذلك

الأفراد الذين لديهم Cw3 ضد ڤاكسينيا . وبزيادة المعرفة عن معقد الچين المنظم لأنتيچينات معقد التوافق النسيجي ومختلف وظائف الخلايا الليمفاوية المرتبطة بالاستجابة المناعية، فإنه من المحتمل في السنوات التالية القادمة أن توضح بعض العوامل التي تحدد الاستعداد للأمراض الڤيروسية .

وقد كان دور معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC في طرد الأعضاء المزروعة أول دليل على تنظيم الاستجابة المناعية المعتمدة على أنشطة الچينات في هذه المساحة (أنظر ص ٣١٥) . وقد أصبح واضحا أن تفاعل الخلية الليمفاوية - ت والخلية الليمفاوية - ب وتعاون اللاقمة الكبيرة مع الخلية الليمفاوية - ت يحتاج أيضا إلى توافق مناطق معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC لأنواع الخلايا المسؤولة، وفي هذه الحالة تكون جزيئات السطح (أنتيچينات Ia) المحددة بواسطة چينات منطقة المناعة I هي تلك المسؤولة وبذا تكون عبارة عن محددات مهمة في المناعة : (١) ضد الإصابات البكتيرية الداخل خلوية و (٢) في تنظيم التفاعلات الخلوية في إنتاج الجسم المضاد . وتنظم مناطق H-2k و H-2D الجزيئات السطحية المسؤولة عن أنشطة الخلية الليمفاوية - ت سامة الخلايا (Tc) وبناء عليه فإنها تحدد الاستجابات المناعية الواقية ضد الڤيروسات وأيضا ضد طرد الأعضاء المزروعة .

وحيث إنه بمقدور الڤيروسات أن تصيب متنوعا كبيرا من أنواع الخلايا فإن التوزيع الشائع ubiquitous لأنتيچينات H-2k و H-2D يمكن خلايا - ت قاتلة الخلايا Tc-cells من أن تتعامل مع الإصابات الڤيروسية لكل أنواع الخلايا . وعلى النقيض فإن أنتيچينات Ia تكون محدودة أكثر في توزيعها، وتوجد أساسا على خلايا الجهاز المناعي مشتملة على نسبة من اللاقمات الكبيرة، والخلايا المستحثة الأخرى والخلايا الليمفاوية - ب . وهي مهمة في توليد استجابات واقية ضد البكتيريا الداخل خلوية، والتي تعمل كمستقبلات لإشارات تؤدي لتوليد إشارات خلايا - ت من أجل تمايز differentiation خلية - ب، ومثل الفتح switching on لإنتاج الجلوبيولين المناعي Ig والتغيرات من الجلوبيولين المناعي م (IgM) إلى الجلوبيولين المناعي ج (IgG) (انظر الفصل الرابع) .

أمثلة من المناعة في الإصابات الفيروسية

Examples of immunity in virus infections

الحصبة Measles

ڤيروس الحصبة عبارة عن ڤيروس شبه مخاطي paramyxovirus مغلف يحتوي على مورث من ح ن ر مفرد الخيط single - stranded RNA genome . إن سلالة واحدة بها تباينات أنتيچينية طفيفة تعد ذات أهمية طبية . فالطفح rash ينتج من الاستجابة المناعية الخلوية للعائل ضد الڤيروس . إن وجود الجسم المضاد م (IgM) ضد الڤيروس يؤكد التشخيص diagnosis . وتوجه المناعة الواقية ضد بروتينات الغلاف (بروتينات الدمج fusion والتلزن الدموى haemagglutinin) . ويثبط الڤيروس بدرجة ملحوظة المناعة الخلوية ويرتبط في بعض الأحيان بمعاودة تنشيط reactivation السل الرئوي tuberculosis . ويمكن أن تختزل استجابة الجسم المضاد إشارة إلى أن الڤيروس قد يؤثر في كل من الخلايا الليمفاوية - ب و - ت . ومن المرجح بأن المرضى الذين يعانون من نقص في المناعة الخلوية أن تتكشف لديهم إصابة متقدمة progressive infection . وتثابر الحماية بواسطة الأجسام المضادة الناتجة عن الإصابة طوال الحياة على حين أن الأجسام المضادة المستحثة بالتحصين immunization (خاصة قبل ١ - ٢ سنة من العمر) قد لا تثابر كل هذه الفترة . ويتم التحكم (مكافحة) في المرض بالتطعيم vaccination بالڤيروس الحي المضعف (الموهن) attenuated والذي يكون مهما حيث إن المرض عالي العدوى ويمكن أن يؤدي إلى التهاب رئوي pneumonia ، والتهاب الأذن الوسطى otitis media والالتهاب المخى encephalitis الڤيروسي . ويجب أن يطعم الأطفال إلا إذا كانوا يعانون من نقص مناعي خلقي (ولادي) congenital immune deficiency . وقد يتطور لدى نسبة قليلة من الأفراد مؤخرا (بعد سنوات) مرض عصبى متقدم مزمن chronic progressive neurological disorder - مثل الالتهاب المخي الشامل التصلبي تحت الحاد subacute sclerosing panencephalitis . وتتشارك الخلايا الليمفاوية - ت واللاقمات الكبيرة والخلايا النجمية astrocytes المنشطة في جروح المخ في إنتاج إنترفيرون جاما γ - IFN وعامل تقرح الورم - الفا α - TNF والتي يعتقد بأنها مسؤولة عن عطب النسيج المتقدم .

ڤيروس الدمج الخلوي التنفسي Respiratory syncitial virus .

هذا الڤيروس عبارة عن ڤيروس مغلف يحتوي على ح ن ر مفرد الخيط ومنه نوع مصلي serotype واحد مع تباينات variations طفيفة في بروتين الغلاف . وهو يسبب التهابا للقصيبات الهوائية bronchiolitis والتهابا رئويا في الأطفال، وإصابات تنفسية عليا في البالغين . وترتبط قسوة التهاب القصيبات مع حقيقة إن نواتج الخلايا الحلمية mast cells توجد في الإفرازات ومن المحتمل أن هذا يشير إلى تورط الجلوبيولين المناعي هـ IgE . ويكون الشفاء recovery من المرض كاملا ويعتمد على كل من المناعة السائلية والخلوية . ولا يوجد لقاح متاح ولكن المناظر النيوكلوتيدي nucleotide analogue (رايبا ڤيرين ribavirin) يمكنه أن يسرع من الشفاء .

الالتهاب الكبدي - ب Hepatitis B

هذا الڤيروس غير مغلف ويحتوي الڤيروس على ح ن د . مع أنتيچين السطح (الأنتيچين السطحي لڤيروس الالتهاب الكبدي ب (HBs) وأنتيچين المحور (HBc) والذي يتكاثر في الخلايا الكبدية hepatocytes . وينتج الأنتيچين السطحي بكميات كبيرة ويوجد في الدم . وترتبط بالإصابة المثابرة persistent خطورة عالية من السرطان الكبدي hepatic carcinoma . وينتقل الڤيروس بسوء استخدام العقاقير بالحقن في الوريد intravenous drug abuse ، وبالاتصال الجنسي وبمنتجات الدم، وقد يمر من الأم الحامل لطفلها وقد يظل الحاملون المزمنون للمرض chronic carriers معدين طوال حياتهم . ويعتبر الجسم المضاد م (IgM) اختبارا تشخيصيا بالنسبة لأنتيچين المحور ويوجد هذا فقط في الإصابات الحادة . ويعتمد عطب الكبد على الاستجابة المناعية الخلوية ضد الڤيروس وتزيل هذه الاستجابة عادة الڤيروس . ويمكن أن ينشأ مرض المعقد المناعي immune complex disease من معقدات أنتيچين السطح والجسم المضاد ويسبب حمى fever ، وطفح الجلد skin rashes ، والتهاب المفاصل arthiritis . وقد تم استخدام إنترفيرون ألفا والمناظر النيوكليوتيدي ڤايدارابين vidarabine ، أو إنترفيرون ألفا لوحده، في العلاج ؛ كما يستخدم حديثا جلوبيولين جاما البشري المجمع pooled والأكثر حداثة

لقاح ڤيروس الالتهاب الكبدي ب HBV vaccine للحماية. وللڤيروس القدرة على تثبيط إنتاج إنترفيرون الفا وقفل استجابة الخلايا المصابة على إنتاج إنترفيرون.

الإيدز AIDS

ولقد وصفت متلازمة (عرض) نقص المناعة المكتسبة acquired immunodeficiency syndrome لأول مرة عام ١٩٨١ كما تم توصيف ڤيروس إتش. آي. ڤي HIV بعد ذلك بضع سنوات. وينتج عن الإصابة الڤيروسية عيب مكتسب في الوظيفة المناعية خصوصا التي تشمل المناعة الوسيطة بالخلية. وعادة تكون الإصابة المبدئية initial غير ذات أعراض asymptomatic لكن ينتج عنها مرض متقدم progressive مع إصابات انتهازية opportunistic، وسرطانات معينة وإنهاك debilitation عام وأحيانا تحلل degeneration للجهاز العصبي المركزي.

وقد نتج عن الأبحاث في ڤيروس إتش أي ڤي HIV حافز ضخم للاستثمار والبحث في علم الڤيروسات virology والتعاون مع علماء المناعة immunologists في محاولة لفهم تفاعل الڤيروس مع الجهاز المناعي.

وڤيروس إتش أي ڤي (ڤيروس نقص المناعة البشري human immunodeficiency virus HIV) هو ڤيروس عكسي retrovirus (رجعي) في تحت العائلة البطيئة lentivirinae (العائلة العكسية retroviridae) والذي يسمح إنزيم النسيج العكسي reverse transcriptase فيه بتخليق نسخة ح ن د من المورث الڤيروسي. وتتميز* (تحت) عائلة الڤيروس البطئ بفترة كمون latency طويلة بين الإصابة وبدء الأعراض الإكلينيكية. وتسبب أفراد أخرى من العائلة مرضا محللا عصبيا ومتقدما progressive neurodegenerative في الأغنام والماعز. وتعتبر متابينة variant إتش أي ڤي - ٢ (HIV-2) سببا أعظم للإيدز في غرب إفريقيا.

---

* المترجم: الفيروس ينتمي إلى تحت العائلة البطيئة Lentivirinae التابعة لعائلة الفيروسيات العكسية

. Retroviridae

وتشفر code الچينات التركيبية إنڤ env (الغلاف) وجاج gag (بروتين المحور)، وبول pol (إنزيم البلمرة) لبروتينات الغلاف وبروتين المحور وإنزيم النسخ العكسي على الترتيب. ويعد وجود ستة چينات أخرى في ڤيروس إتش أي ڤي صفة فريدة بين الڤيروسات العكسية وهي تضم چينات تنظيمية بمعنى أن تات tat يمكنه أن يسرع تكاثر إتش أي ڤي وڤيف vif يزيد من الإصابة الڤيروسية.

ويمكن لمتباين من أنواع الخلايا أن تصاب بواسطة الڤيروس وبذا تكون الصفة المناعية الواضحة هي عكس نسبة الخلايا الليمفاوية – ت سي دي٤ : سي دي ٨ الناتجة عن الاستنزاف depletion المتقدم للخلايا الليمفاوية – ت ذات سي دي٤$^{+}$.

وتقدم خلايا وحيدة الخيلة/ اللاقمة الكبيرة monocyte/ macrophage خزانا للڤيروس وتفرز الخلايا المصابة مثبطا من إنترليوكين –١ (IL - 1) وهو سايتوكاين يعد مهما لاستجابات خلايا – ت التكاثرية replicative. وتوجد مستويات مرتفعة من إنترليوكين – ٦ (IL - 6) في بلازما الأشخاص المصابين بڤيروس نقص المناعة البشري (HIV). ويؤدي هذا السايتوكاين أدوارا رئيسية في تمايز differentiation خلايا – ب لتصبح خلايا مفرزة للجلوبيولين المناعي وبهذا فإنها قد تعد مسؤولة عن التنشيط متعدد النسائل polyclonal لخلية – ب التي توجد في مرضى الإيدز. كما يتزايد أيضا عامل تحويل النمو – بيتا transforming growth factor - β (TGF- β) في خلايا الأفراد المصابين بالإيدز. وهذا عبارة عن سايتوكاين مثبط مناعي immunosuppressive والذي يثبط وظيفة الخلية الليمفاوية ويزيل تنشيط deactivates اللاقمات الكبيرة، وبهذا يسهم في خلل الوظائف المناعية immune dysfunctions. ويبدو من المرجح بأن خلل الوظائف المناعية الناتج عن الإصابة بڤيروس HIV إنما يكون تاليا consequence للتأثيرات الڤيروسية على كل من خلايا – ت والخلايا المعبرة عن معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم –٢ والمقدمة للأنتيچين مثل اللاقمات الكبيرة. ومن المحتمل أن إصابة الخلايا العملاقة متعددة الأنوية، وأغلبها من أصل وحيدة الخلية/ اللاقمة الكبيرة، في المخ تكون وراء الأعراض العصبية.

ويظهر بعض الأفراد ملامح إكلينيكية لإصابة حادة acute وتظهر هذه عادة خلال ٢ – ٦ أسابيع بعد التعرض للڤيروس. وتشمل الأعراض حمى، وآلام العضلات

myalgia وآلام المفاصل arthralgia والسبات lethargy ، وانتفاخ الغدد الليمفاوية ، والتهاب البلعوم pharyngitis والميل للقيء nausea والصداع headaches والخوف من الضوء photophobia والطفح . وأول الأجسام المضادة في الظهور (٢ - ١٢ أسبوعا بعد الإصابة) هو الجلوبيولين المناعي - م المضاد لبروتين - ٢٤ (المحور) IgM anti-p24 والمضاد للبروتين السكري - ٤١ (عابر الغشاء transmembrane) anti - gp41 على حين أن الأجسام المضادة ضد منتجات مجموع الچينات pool gene تظهر مؤخرا . ويمكن الكشف عن الڤيروس ذاته في المزرعة أو بواسطة سلسلة تفاعل إنزيم البلمرة polymerase chain reaction (PCR) . وتجرى غربلة الجسم المضاد antibody screening باستخدام اختبار إليزا ELISA (ص٤٧٤) والتأكيد بواسطة معايرة الشف الغربي western blot assay والذي فيه تفصل البروتينات الڤيروسية المنقاة بالحمل الكهربي electrophoresis على هلام عديد الأكريلاميد polyacrylamidegel ثم تنقل على غشاء من النيتروسيليلوز . بعدئذ يكشف عن البروتينات الڤيروسية باستخدام مصل يحتوي على أجسام مضادة ضد ڤيروس النقص المناعي البشري (HIV) .

وقد تظهر متلازمة (عرض) الإيدز مؤخرا بعد سنوات وعادة ماتظهر إصابات انتهازية opportunistic والتي تشمل الالتهاب الرئوي الناتج عن نيمو سيستيس كارينياي *Pneumocystis carini pneumonia* ومرض توكسوبلازما toxoplasmosis وإصابة بكتيريا السل mycobacteria ، وإصابات ڤيروس القوباء البسيط وڤيروس مضخم الخلايا .

وتشمل المعايير العلاجية therapeutic measures منع دخول الڤيروس إلى الخلايا الهدف وذلك باستخدام سي دي ٤ معاود الارتباط recombinant CD4 ؛ والتداخل interference مع إنزيم النسخ العكسي بواسطة زيدوڤيودين zidovudine ، وبمثبطات البروتينات التنظيمية regulatory مثل مثبطات تات ، وبالتداخل مع ترجمة وتجميع ڤيروس النقص المناعي البشري HIV مثل : رايبا ڤيرين ribavirin ؛ والإنترفيرونات لمنع تبرعم الڤيروس من الخلايا المصابة .

وقد ثبت صعوبة تطوير لقاحات ضد الڤيروس على الرغم من المعرفة الكاملة بالڤيروس ومورثه . وقد تعد الدرجة العالية من التسكير glycosylation للبروتينات

السكرية للغلاف، والتباين بين السلالات واحتمال القرابة الأنتيچينية مع أنتيچين سي دي - ٤ للعائل، مسؤولة عن هذه الصعوبات.

وقدتم حديثا غرز insertion چين الغلاف من ڤيروس الأيدز في ڤيروس فاكسينيا (ص٢٨١) وهو بهذا يصنع بروتينات الغلاف بما فيها ذلك الذي يظهر أنه محافظ conserved والمسمى البروتين السكرى - ٤١ (gp-41). ومن المأمول صنع لقاح من ڤيروس فاكسينيا المبدل altered والذي يمكن أن يكون له القدرة على إعطاء الحماية من ڤيروس نقص المناعة البشري HIV. وقد يكون الموقف معقدا بالاحتمالية المقترحة من بعض علماء الڤيروسات بأن مرضى الإيدز إنما يكونون مصابين بسلالات عديدة من ڤيروس نقص المناعة البشري HIV وبأن الڤيروس يمكنه أن يغير بروتينات غلافه في الأجيال المتعاقبة وقد تدعم ذلك بواسطة الدليل الحديث بأن چينات الڤيروس تظهر حتى ٣٠٪ انحرافا divergence عن الخصائص العامة للسلف منذ نحو ٢٠ عاما (انظر أيضا ص٢٦٥). فإذا كانت هذه هي الحالة، فإن إنتاج لقاح فعال من المرجح أن يكون صعبا. ومن حسن الحظ، فإن السلالة الموجودة من الڤيروس ليس من السهل نقلها ولكن مع وجود معدلها العالي من الطفرة فإن سلالة جديدة قد تبزغ emerge والتي تكون أكثر عدوى much more contagious.

تفاعلات الڤيروس والعائل Viral - host interactions

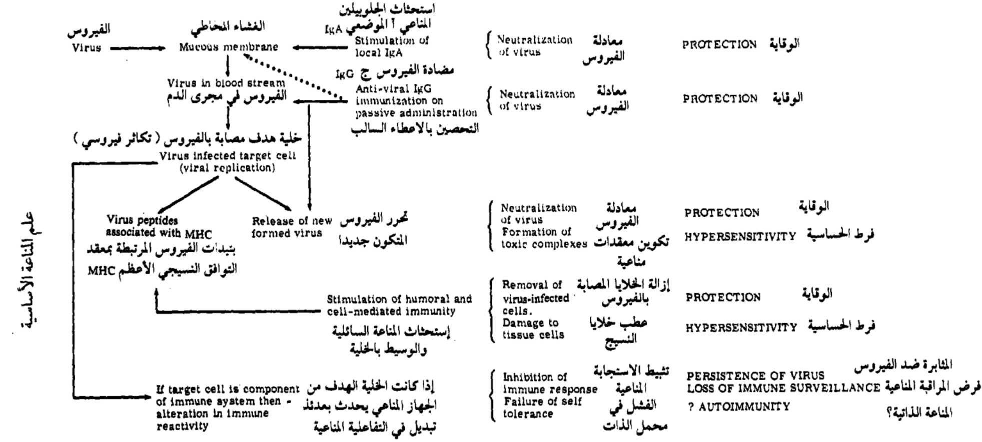
أوضحت الدراسات الحديثة بأن الجروح lesions المصاحبة للإصابات بالڤيروس لايمكن أن تفسر ببساطة بواسطة التأثيرات المرضية الخلوية cytopathic effects للڤيروس على الخلايا. ويبدو أن الاستجابة المناعية للعائل ضد الأنتيچين الڤيروسي تؤدي دورا في إنتاج عطب النسيج نتيجة للمعقدات المناعية (انظر ص٢٦٥)، المتكونة بواسطة الڤيروس والجسم المضاد.

وسوف تقتل الخلايا الليمفاوية - ت سامة الخلايا خلايا الهدف المتوافقة نسيجيا (انظر ص٢٣٩) المصابة بمتنوع من الڤيروسات، مثل ڤيروس الالتهاب السحائي المحلل للخلايا الليمفاوية LCM والأنفلونزا. وتلعب خلايا - ت سامة الخلايا - سي دي 8^{+} - دورا مركزيا في المناعة الضد ڤيروسية ولكن توجد استثناءات. وقد ظهرت أهمية خلايا

- ت - سي دي -٤+ في الحماية ضد ڤيروس الحصبة من تجارب على الجرذان. وعلى النقيض، فإن خلايا - ت - سي دي - ٤+ ليست مطلوبة طالما وجدت خلايا - ت سي دي - ٨+ في إصابات ڤيروس مضخم الخلايا. وتعبر معظم خلايا - ت سي دي - ٨+ عن النشاط المحلل للخلايا cytolytic وتنتج إنترفيرون - جاما ولكن لايزال من غير المؤكد أي من هذه الأنشطة الذي يعتبر أساسيا للحماية. وتعمل آلية أخرى خلال الخلايا المعبرة عن مستقبل القطعة المتبلورة Fc receptor مثل اللاقمات الكبيرة والتي سوف تحلل الخلايا المصابة بالڤيروس المغطاة بالجسم المضاد. ويسمى هذا بسمية الخلايا الوسيطة بالخلية المعتمدة على الجسم المضاد - antibody - dependent cell (ADCC) mediated cytotoxicity. وقد بينت هذه الآلية على أنها فعالة ضد الخلايا المصابة بڤيروس الغدة النكفية، والقوباء البسيط، وڤاكسينيا، والأنفلونزا. وتوجد عشيرة أخرى من الخلايا الليمفاوية والتي لايمكن التعرف على أنها هل هى خلايا - ت أو خلايا - ب بواسطة دلالاتها markers السطحية وهي ما تسمى الخلايا القاتلة طبيعيا أو خلايا إن كيه natural killer cells or NK cells. ويمكن لهذه أن تدمر الخلايا المصابة بعدد من الڤيروسات - مثل ڤيروسات إبشتاين - بار Epstein - Barr، وكوكساكي Coxsackie والتهاب الأغشية السحائية المحلل للخلايا الليمفاوية LCM - ويبدو أن هذه القدرة للخلايا القاتلة طبيعيا إنما تدعم potentiated بواسطة الإنترفيرون.

وعادة تكون الإصابة بڤيروس إبشتاين - بار مرضا ذاتي الشفاء self - limiting في المراهقين adolescents، متميزة بالحمى، والتهاب البلعوم، وانتفاخ الغدد الليمفاوية وتضخم الطحال spleenomegaly والتعب fatigue. ويهيمن على الاستجابة المصلية ارتفاع عيارات الجسم المضاد ضد أنتيچين غطاء الڤيروس كما أنه توجد خلايا ليمفاوية غير مثالية atypical في الدم. وعادة تزول الحالة خلال ١ - ٣ أشهر مع اختفاء الخلايا الليمفاوية غير المثالية. ويوجد الحاملون للڤيروس المزمنين بدون أعراض وقد تم أحيانا تسجيل حالات مزمنة ذات أعراض للمرض.

وإذا جعلت اللاقمات الكبيرة غير نشيطة بواسطة حقن السيليكا silica، فإن ذلك قد جعل إصابات القوباء البسيط تقوى. ويمكن للاقمات الكبيرة أن تحد restrict تكاثر ڤيروس الالتهاب الكبدي في الفأر، وهذه محكومة وراثيا. وترتبط قدرة مزارع



شكل رقم (١٠ , ٥). نظرة تخطيطية للإصابة الفيروسية والاستجابة المناعية ، مشيرة إلى بعض العواقب المحتملة .

اللاقمات الكبيرة على مقاومة التكاثر الڤيروسي في المعمل in vitro بالاستعداد للإصابة في الطبيعية in vivo أو مقاومة الڤيروس.

وإحدى الطرق الأخرى التي يستطيع بها الڤيروس أن يشرع initiate في تدمير الڤيروس بها تكون بواسطة التغيرات المستحثة بالڤيروس في الأنتيچينات السطحية لخلية العائل. ويستحث الأنتيچين السطحي المبدل استجابة مناعية مع التدمير اللاحق للخلية بواسطة المكمل واحتمالية التحرير المتزامن concomitant لوسائط الالتهاب النشيطة فارماكولوچيا. ولاتقتصر بالضرورة مثل هذه الظاهرة فقط على خلايا العائل كتلك الخلايا المصابة بالڤيروس وأن استبعادها سوف يؤدي لتدمير الڤيروس. وفي الخلاصة فإنه يمكن أن يرى ناتج الإصابة الڤيروسية على أنه نتيجة التفاعل الداخلي interplay بين الآليات الواقية protective وفرط الحساسية hypersensitivity وعادة مايستقر التوازن لصالح الوقاية. وفي الشكل رقم (١٠ , ٥) محاولة لتلخيص هذه العلاقات المعقدة.

المناعة ضد الطفيليات Parasite Immunity

المقدمة Introduction

لقد ظهرت الطفيليات لتكون أكثر تكيفا للعائل وقد طورت متنوعا من آليات الهروب لتجنب الاستجابة المناعية (الجدول رقم ١٢ , ٥).

جدول رقم (١٢ , ٥). آليات هروب الطفيل.

آليات الهروب	الطفيل
البيئة الداخل خلوية	طفيليات الملاريا، والتريبانوسومات وليشمانيا.
التحوصل	توكسوبلازما جونيدياى وتريبانوسوما كروزي.
المقاومة ضد المنتجات المبيدة ميكروبيا للابتلاع الخلوي	ليشمانيا دونوفاني.
المقاومة للتحلل بالمكمل	إنتاميبا هستوليتيكا (تحت ظروف الإجهاد).
التغطية على الأنتيچينات	البلهارسيا (شيستوسومز).
تباين الأنتيچين	التريبانوسومات وطفيليات الملاريا.
كبح الاستجابة المناعية	معظم الطفيليات، مثل: ملاريا، ترايكنيللا سبايراليز، وشيستوسوما

مانسوناي.	
التداخل بواسطة الأنتيچينات	التريبانو سومات.
التنشيط متعدد النسائل	
مشاركة الأنتيچينات بين الطفيل والعائل - محاكاة mimicry جزيئية	شيستوسومز.
التحول turnover المستمر والتحرر لأنتيچينات سطح الطفيليات	شيستوسومز.
التعرض لأعداد صغيرة جدا من الطفيليات على فترات إصابة بالقطارة (إصابة ضئيلة trickle) ولذا فلا تتكشف استجابة مناعية قوية.	

جدول رقم (١٣ , ٥). إصابات الطفيليات.

المرض	الصفات
الملاريا Malaria	تتكشف سبوروزويتات من البعوضة في الكبد، تتكون الخلفة (ميروزويتات) في خلايا الدم الحمراء، متلازمة القشعريرة الدورية - الحمى - العرق. IgG ضد ميروزويتات يعطى حماية. التباين الأنتيچيني للطفيليات - تتكشف مقاومة تدريجية طويلة الأمد. الأجسام المناعية أ (IgA) من خلال المشيمة تحمي.
مرض توكسوبلازما Toxoplasmosis	الإصابة (خلال القناة المعدمعوية) عادة بدون أعراض. المرض الإكلينيكي مصحوبا بانتفاخ الغدد الليمفاوية و/ أو إصابة الجهاز العصبي المركزي CNS. الجنين (الثلث الثاني والثالث) والعائل المتسامح مناعيا عرضة للإصابة. الخزان غير معلوم. الطفيليات المتحوصلة تظل حية. اللاقمات الكبيرة + الجسم المضاد + المكمل يمكن أن تقتل تروفوزويت. ينشط إنترفيرون جاما اللاقمات الكبيرة.

الأميبا Amoebiasis	تسبب السلالات الممرضة تقرحا في المخاطيات المعوية مع انتشار جهازي. خراريج في الكبد. مناعة وسيطة بالخلية CMI مثبطة ضد أنتيچينات الأميبا. اللاقمات الكبيرة معيبة في تحرير وسائط الأكسچين وليست سامة للخلايا. يمكن للخلايا الليمفاوية سي دي - ٨ أن تقتل الطفيل.
مرض ليشمانيا Leishmaniasis	الناقل ذبابة الرمل. إصابة داخل خلوية إجبارية للاقمات الكبيرة، والجلد والأحشاء. وتنتج مختلف الأنواع والسلالات متنوعا كبيرا من التوابع المرضية والمناعية (استجابات استشرائية أو حساسية). قد تمد المناعة الوسيطة بالخلية أو بالجسم المضاد حماية في شكل جلدي. وقد تحمي فرط الحساسية المتأخرة في الشكل الحشوي.
مرض تريبانوسوما Trypanosomiasis (مرض النوم Sleeping-sickness)	الناقل ذبابة تسي - تسي. أنوع عديدة. الخداع بواسطة التباين الأنتيچيني واضحة، تزايد الجلوبيولين المناعي غير النوعي م لايحمي. قد تحمي الأجسام المضادة النوعية. التثبيط المناعي ضد الأنتيچينات عديمة الصلة. تعمل متباينات متعددة ضد التطعيم.

ويعني حجم الطفيليات الكبير مقارنة بالبكتريا أو الڤيروسات أنها يمكن أن تحمل تكوينات أنتيچينية فوقية antigenic epitopes أكثر وأنه بسبب دورات حياتها المعقدة فإن بعض الأنتيچينات تكون نوعية فقط لأطوار تكشفية معينة.

وتكون معظم الإصابات الطفيلية مزمنة (الجدول رقم ١٣ , ٥) وتظهر غالبا نوعية (تخصصية) لنوع عائل معين. إذ تختلف بلازموديا plasmodia الملاريا للإنسان،

وللطيور وللقوارض ولا يمكنها أن تكمل دورات حياتها في النوع الخطأ . ويمكن للديدان الشريطية tapeworm أن تعبر حاجز العائل حيث يمكن للدودة الشريطية للخنزير أن تصيب الإنسان .

المناعة ضد الأوليات والديدان Immunity to Protozoa and Helminths

تؤثر الطفيليات في هذه المجموعة على الملايين العديدة من الناس في الأجزاء الاستوائية من العالم وتعد مسؤولة عن الأمراض القاسية والمنهكة . وتؤثر الملاريا في نحو ٢٠٠ مليون من البشر ويموت مليون على الأقل من الأطفال سنويا بهذا المرض . وتقدر منظمة الصحة العالمية بأن أكثر من ١٠٧ ملايين من الناس يأخذون الملاريا كل عام حول العالم . وقد أجريت الأبحاث لمعرفة ما إذا كانت الإصابة بڤيروس نقص المناعة البشري HIV يؤثر على مدى انتشار هذا المرض وبنفس الطريقة كما يزيد الاستعداد للإصابة بالسل tuberculosis . ويقع مرض البلهارسيا (الذي تسببه شيستوسوما) وفيلاريا filariasis في نفس هذه المجموعة مثل الملاريا ويعدان مسؤولين عن إمراضية وإماتة شديدتين .

ويمكن أن تصيب الإنسان أربعة أنواع من الملاريا المتولدة بالبعوض : بلازموديام فالسيبارام *Plasmodium falciparum* ، وبلازموديام ڤيڤاكس *P. vivax* ، وبلازموديام ملاريبي *P. malariae* ، وبلازموديام أوڤال *P. ovale* . وفي العديد من أجزاء العالم تصبح الطفيليات مقاومة لمعظم الأدوية المستخدمة للعلاج مشتملة على كلوراكين chloraquine ومشتقاته . ولكل طفيليات الملاريا دورة حياة مشابهة . وبعد الإصابة بواسطة حقن سبوروزويتات sporozoites بواسطة بعوض أنوفيليس anopheline mosquitoes ، فإن الأشكال الخارج خلوية تدور circulate في الدم لنحو ٣٠ دقيقة قبل أن تخترق الخلايا البارانشيمية للكبد . وبعد التكاثر اللاجنسي asexual تتحرر الميروزويتات merozoites ، وعقب فترة خارج خلوية وجيزة ، تصيب خلايا الدم الحمراء حيث تحدث دورة ثانية من التكاثر اللاجنسي . وتصبح الميروزويت تروفوزويت trophozoite الذي يصبح بالتالي شيزونتا Schizont محتويا على ميروزويتات ويؤدي تمزق خلية الدم الحمراء ، للإصابة المستمرة الخلايا دم حمراء أخرى . وتتكشف بعض الميروزويتات إلى خلايا

مشيجية Gametocytes مذكرة ومؤنثة تبدأ الطور الثاني من دورة الحياة، إذا بلغت بالبعوضة المناسبة، ومؤدية إلى طور سبوروزويت وتبدأ دورة حياة جديدة.

مرض البلهارسيا Shictosomiasis

عبارة عن مرض ماكر insidious ومنهك يتسبب بديدان صغيرة (تريماتودات Trematodes = الديدان المفلطحة = flukes) التي تعيش في أوعية دم الأشخاص المصابين. وتؤثر شيستوسوما مانسوناي *Schistosoma mansoni*، وهي الأكثر انتشار في الأحشاء bowel وهي سائدة في إفريقيا، والشرق الأوسط وبعض أجزاء من أمريكا الجنوبية. وتصيب الإنسان ثلاثة أنواع أخرى، اثنان يصيبان الأمعاء والثالث يصيب الجهاز البولي. ويفرز بيض الطفيل مع البراز أو البول، وبعد أن يتطور إلى يرقات larvae، يصيب قواقع snails المياه العذبة. وتتكاثر وتسبح اليرقات حرة ثم تتحرر لاحقا (السركاريات cercariae) حيث يمكنها أن تخترق جلد الإنسان.

مرض فيلاريا Filariasis

وهو يؤثر في نحو ٣٠٠ مليون من البشر، وينتقل بالبعوض (ولبعض الأنواع، ينتقل بذباب الخيل والذباب الأسود). وتعيش الطفيليات، كديدان بالغة، في الأوعية الليمفاوية وتحدث انسدادا obstruction والتهابا وانتفاخا في الأذرع والسيقان والأعضاء الجنسية genitals (ويسمى داء الفيل elephantiasis). ومن أسوأ أشكال مرض فيلاريا عمى النهر river blindness الذي تسببه دودة أونكوسيرا ڤولڤيولاس *Onchocera volvulus*، الذي ينتقل بواسطة الذبابة السوداء. وتستطيع أن تصل الديدان إلى نصف متر في الطول، ويمكنها أن تعيش حتى ١٥ سنة منتجة ملايين من الأجنة، التي تغزو الجلد والعيون.

تريبانوسومات Trypanosomes

وهي أوليات سوطية flagellate protozoa تظهر في أشكال مورفولوجية مختلفة في دورة حياتها. فتوجد تريبوماستيجوت trypomastigotes في دم الثدييات، كما قد

توجد أيضا صور إبيماستيجوت (فوقية السوط epimastigote) وأماستيجوت amastigote (اللاسوطية) ويقوم الطفيل بدورة معقدة من التكشف في ذبابة تسي تسي tsetse قبل أن يظهر كتريبوماستيجوت معد في الغدد اللعابية للذبابة. ولدى الإنسان قد يصاحب عضة ذبابة تسي تسي أحيانا بتكشف جرح وعائي منتفخ swollen vesiculate lesion (قرحة صلبة Chancre). ويستمر ذلك لدى المريض، حتى يتكشف لديه مرض حمي حاد، مع مرض للغدد الليمفاوية lymphadenopathy وتضخم في الطحال spleenomegaly. ويشمل الطور المتأخر من المرض الجهاز العصبي المركزي CNS مع زيادة بروتين سائل المخ والحبل الشوكي CSF والخلايا. ويكون تقدم progress المرض مصحوبا بالأنيميا anaemia ونقص عدد الخلايا البيضاء leucopenia وهزال العضلات muscle wasting والتهاب عضلات القلب myocarditis. وتستحث العشيرة التريبانوسية المناعة السائلية التي تقلل من أعداد الطفيل. ويتأكد بقاء الطفيل بواسطة التباين الأنتيجيني وبالتحول swtching المستمر للبروتين السكري لسطح المتباينة variant surface glycoprotein (VSG). وهذا البروتين السكري هو الأنتيجين الوحيد على سطح الطفيل، الذي يكون في متناول الجسم المضاد. وفي كل طور يعبر عن واحد فقط من البروتين السكري لسطح المتباينة (VSG) التي تعمل على وقف وصول الأجسام المضادة لجزيئات السطح الأخرى. إن الفهم المتزايد حديثا لبيولوجية التريبانوسومات، من المرجح أن يؤدي إلى تطوير عقاقير من شأنها، أن تتداخل مع التكاثر وتوفر وسائل أكثر فعالية للتحكم أكثر من محاولات إنتاج لقاح وصولا لهذا الغرض.

ويسبب تريبانوسوم أمريكا الجنوبية تريبانوسوما كروزي *T. Cruzi* مرض شاجاس Chagas disease، الذي يؤثر في ١٠-١٢ مليونا من البشر في هذه المنطقة. وينتقل المرض للإنسان بناقل (بق رديوڤيد Reduviid bugs) الذي يعيش في شقوق أكواخ الطين. وتدخل التريبوماستيجوتات الآتية من براز الناقل للجلد، خلال الخدوش، وتصيب كلا من العضلات الناعمة والمخططة striated حيث تتحول فيها إلى أماستيجوتات، وقد تتأثر عضلة القلب وأيضا عضلة القناة الهضمية. وتستكمل دورة حياة الطفيل داخل الناقل بعد أن يتغذى بدم شخص مصاب. والاختلاف المهم بين تريبانوسومات أمريكا الجنوبية والأفريقية، هو أن الأولى تكون داخل خلوية intracellular وبذا تعتمد

المناعة على دفاعات الخلية المبتلعة المعتمدة، وغير المعتمدة، على الأكسجين أكثر من اعتمادها على الجسم المضاد والمكمل، التي تعتمد عليها الأنواع الأفريقية.

الليشمانيات Leishmanias

عبارة عن طفيليات داخل اللاقمات الكبيرة بصورة مطلقة وتؤثر في نحو ٢٠ مليونا من الناس في كل القارات، ما عدا القارة القطبية الجنوبية Antarctica وأستراليا. وينتقل الكائن من خزان الثدييات المصابة إلى الإنسان بواسطة ذبابة الرمل. ولم ينجح التحكم في الخزان، ويبدو أن اللقاحات توفر أفضل فرصة للتحكم. ويعاني الأفراد المصابون (عادة الأطفال) من حمى وتضخم واضح في الكبد والطحال hepatosplenomegaly يكون مصحوبا غالبا بزيادة شديدة في الجلوبيولينات المناعية في الدم hypergammaglobulinaemia وفقر في الدم (أنيميا). ويوجد عيار عال من الجسم المضاد للطفيل الداخلي اللاقمة الكبيرة intramacrophage كما يوجد إحباط للاستجابة الوسيطة بالخلية لأنتيجين ليشمانيا Leishmania كما يرى باختبارات الجلد السالبة. وتستعاد الاستجابة بعد علاج ناجح بالدواء. وتبدو في النماذج التجريبية للمرض عند الفئران، أن الطفيل يسبب اتساعا في تحت المجموعة T_H2 من خلايا – ت C_D4 وأن هذه تطلق عوامل ذائبة، تتداخل مع اتساع expansion خلايا ت + T_H1 النوعية الأنتيجين، مؤدية إلى فشل التحكم في نشر المرض.

الأمراض المناعية للأمراض الطفيلية

The iomunopathology of parasitic diseases

يشمل تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity الموصوفة في الفصل التاسع. وتعتبر الأجسام المضادة IgE وزيادة الخلايا البيضاء الإيوسينوفيلية eosinophillia علامة مؤكدة (رسمية) hallmark على مرض طفيلي، وتكون مرتبطة بفرط الحساسية نوع ١ – الوسيط بالجسم المضاد antibody-mediated (ص٣٩١). أما تفاعلات ذاتية المناعة autoimmune من نوع – ٢، الموجهة للأنتيجين على سطح الخلية، التي ينتج عنها التحلل، فغالبا تكون موجودة. ويمكن أن ينتج عن مواد مجموعة الدم الموجودة

incorporated في أنسجة الطفيل تكشف جسم مضاد ذاتي autoantibody ضد أنسجة العائل. ويحدث نوع -٣ للمرض الوسيط بالمعقدات complex-mediated disease في الملاريا ومرض التريبانوسوما، ومرض البلهارسيا ومرض فيلاريا ومرض أونكوسيرسيا onchocerciasis. وتوجد تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة delayed hypersensitivity من نوع -٤ في مرض توكسوبلازما وليشمانيا وتريبانوسوميات أمريكا الجنوبية. ويرتبط مرض الكبد، والكلى والقلب - رئوي cardiopulmonary للبلهارسيا بالاستجابات الوسيطة بالخلية لبيض شيستوسوم (انظر أدناه).

وتعتبر دورة الحياة للكائنات من هذه المجموعة، كما لوحظ سابقا، معقدة، ولكي تكون الاستجابة المناعية فعالة، فإنه يجب قطع الدورة، عند أي طور، عندما يكون الطفيل سهل المنال للعمليات المناعية.

المناعة الطبيعية Innate immunity

يمد الحاجز الطبيعي للجلد وقاية ضد غزو العديد من الطفيليات، ولكن يمكن أن يخترق هذا بطريق جانبي side tracked بواسطة الحشرات، التي تتغذى بالدم، مثل البعوض، أو بواسطة ديدان البلهارسيا، التي تكون لها القدرة على اختراق الجلد. ويكون الأفراد المصابون بصفة الخلية المنجلية sickle cell trait مقاومين للملاريا بسبب وجود نقص مناعي في جزيئاتهم من الهيموجلوبين. وبمجرد أن يتصل الطفيل بخلايا الدم البيضاء، بواسطة أنتيجين مجموعة الدم «دفي» Duffy، فالأفراد الذي ينقصهم هذا الجين يكونون مقاومين أيضا. ومثل البكتيريا والفيروسات تكون الطفيليات عرضة للابتلاع الخلوي، أو للمهاجمة بوحيدات الخلية/ اللاقمات الكبيرة والخلايا البيضاء المتعادلة والخلايا القاتلة طبيعيا NK التي تعمل، كما رأينا بمصاحبة الأجسام المضادة كمحسسين opsonins ومع نظام المكمل (انظر أدناه).

وتكون كل من آليات المناعة السائلية والوسيطة بالخلية مسؤولة في المناعة ضد الطفيليات. ويكون شكل المناعة الوسيطة بالخلية الأكثر فعالية في حالة الطفيليات داخلية الخلية، بنفس الطريقة، كما هو الحال مع البكتريا والفيروسات داخلية الخلية. وسوف يتباين شكل المناعة التي تمد بالوقاية، مع اختلاف أطوار دورة حياة الطفيليات.

إن الاستجابة النوعية ضد أنتيجينات الطفيل، هي عملية معتمدة على خلية - ت وتؤدي لإنتاج مختلف أنواع الأجسام المضادة المتماثلة isotypes وبآليات المناعة الوسيطة بالخلية المنشطة. ولـ IgE ولـ IgA أهمية خاصة، فيما يتعلق بالطفيليات التي تصيب الأمعاء. وتقوم الطفيليات بالتشبيك التقاطعي cross-link للجلوبيولين المناعي IgE الموجود على سطح الخلايا الحلمية mast cells ويسبب ذلك إزالة التحبب degranulation معقوبا بجذب للخلايا الإيوسينوفيلية. وتعد حالة الإيوسينوفيلية (والزيادة في الخلايا الحلمية بالأغشية المخاطية) وهي صفة مميزة للإصابات الطفيلية، ظاهرة معتمدة على خلية - ت وعلى الليمفوكاينات التي تستحث إنتاج الخلايا الإيوسينوفيلية وتسبب أيضا تنشيطها. وتؤدي الوسائط المنتجة بواسطة الخلية الحلمية إلى استجابة التهابية موضعية مع توسيع للأوعية الدموية vasodilation وزيادة نفاذية الأوعية الدموية. وتستحث خلايا الالتهاب المهاجرة إلى موقع الإصابة والخلايا الإيوسينوفيلية، والتي تؤدي دورا مهما بصفة خاصة، إلى أن تفرغ حبيباتها degranulate في وجود الأجسام المضادة والمكمل على سطح الطفيل مؤدية لإنتاج مركبات سامة، يمكنها أن تدمر الطفيل. وتحتوي الصفائح الدموية أيضا على مركبات تكون سامة لمختلف الطفيليات (مثل ديدان البلهارسيا وتريبانوسوما كروزي وتريبانوسوما جونيدياي *T. gonidii*) وكما أن قدرة الصفائح الدموية السامة للخلايا تتحسن بإنترفيرون جاما وبعامل تقرح الورم.

دور الجسم المضاد Role of antibody

يمكن للجسم المضاد بتفاعلة مع أنتيجينات سطح الطفيل، أن يعادل الطفيل وذلك بالتداخل مع الوظائف الأساسية، ويقفل الاتصال بخليته الهدف، مثلما هو مع الأجسام المضادة وطور ميروزويت لأنواع بلازموديام *Plasmodium* spp.، التي يمكنها أن تقفل إصابة خلايا الدم الحمراء بواسطة الطفيل. ويمكن للتلزن agglutination، بواسطة الجسم المضاد IgM، مثلما هو مع البكتريا والفيروسات، أن يحد من انتشار الطفيليات في الأنسجة، كما يمكن أن تتعادل سمومها بواسطة IgG. كما يمكن أن يحدث

أيضا التحلل بالمكمل، كما يمكن للجسم المضاد أن يعمل كمحسس opsonin ليسهل الابتلاع الخلوي خاصة في إصابات بلازموديام وتريبانوسوم.

ويمكن أن تقتل تريبانوسوما كروزي وتريبانوسوما سبايراليز *T. spiralis* شيستوسوما مانسوناي وديدان فيلاريا، بواسطة آليات التسمم الخلوي، المعتمدة على الجسم المضاد. وترتبط الخلايا الفعالة بالطفيليات المغطاة بالجسم المضاد، عن طريق مستقبلات القطعة المتبلورة Fc للخلية المبتلعة، كما تعطب المنتجات السامة المتحررة من الخلية المبتلعة الطفيل الهدف. كما يعطب البروتين القاعدي الرئيسي من الخلايا الإيوسينوفيلية شغاف tegument ديدان البلهارسيا والديدان الأخرى مسببا موتها. وتكون الخلايا الإيوسينوفيلية أكثر فعالية في قتل اليرقات حديثة التكشف لتريبانوسومات سبايراليز عن الخلايا المبتلعة الأخرى، على حين أن اللاقمات الكبيرة تكون فعالة جدا ضد الفيلاريا الدقيقة microfilariae.

الآليات الوسيطة بالخلية Cell-mediated mechanisms

أوضحت التجارب المستخدمة فيها الفئران، التي تم استنزاف depleted خلاياها الليمفاوية أهمية المناعة المعتمدة على خلية – ت في الوقاية من إصابات الملاريا والتريبانوسوما. وأن نقل خلايا الطحال من حيوانات منيعة، يمكن أن يستعيد restore الوقاية. كما أن نقل خلايا – ت $CD4^+$ يقي ضد ليشمانيا ميجور *L.major* وليشمانيا تروبيكا *L.tropica* التي تسبب مرض الليشمانيا الجلدي، كما يقي ضد جيارديا ميوريس *Giardia muris* التي تعيش في معي الفئران. ويبدو أن خلايا – ت سامة الخلايا تكون قادرة على تدمير ثيليريا بارفام *Thieleria parvum* في الماشية وتكون فعالة في الفئران ضد طفيليات الملاريا، أثناء الطور الكبدي من الإصابة، على حين تكون خلايا CD4 نشيطة في طور الدم. ولا تساعد الخلايا الأخيرة خلايا – ب فقط، كما لوحظ، على إنتاج الجسم المضاد، ولكن أيضا على إفراز العوامل المستحثة للمستعمرة colony stimulating factors لتحسن من إنتاج الخلايا المحببة granulocytes وأيضا الليمفوكاينات، لتحسين نشاط الخلايا الفعالة.

وتؤدي اللاقمات الكبيرة دورا مهما في عديد من الإصابات الطفيلية، خاصة بعد التنشيط بالليمفوكاينات، كما تعمل أيضا كخلايا مقدمة للأنتجين. وهذه الآليات هي نفسها التي تم وصفها للبكتريا والفيروسات داخلية الخلية، التي تتضمن آليات الهضم المعتمدة على الأكسجين وغير المعتمدة على الأكسجين وأيضا مع أكسيد النيتريك nitric oxide.

والتنشيط عديد النسائل polyclonal للخلايا الليمفاوية – ب وإنتاج مستويات عالية من الجلوبيولين المناعي غير النوعي، عبارة عن نتيجة finding عامة في الإصابات الطفيلية، التي يمكن أن تؤدي إلى أجسام مضادة ذاتية autoantibodies ضد، على سبيل المثال، خلايا الدم الحمراء وح ن د DNA. ولقد وجد أيضا أن أنتيجينات العائل المتحدة مع الطفيل، يمكنها أيضا أن تستحث المناعة الذاتية. ومن المفترض بأن أنتيجين العائل المتصل بجزيء محمول على الطفيل، يمكنه أن يكسر تحمل tolerance خلية – ت لأنتيجين العائل. ففي مرض تشاجاس يتكشف لدى نحو ٢٠٪ من الأفراد مرض متقدم في عضلات القلب cardiomyopathy ومرض عصبي neuropathy للقناة الهضمية، يعتقد بأنه مناعة ذاتية في طبيعته. ويمكن أن يؤدي تكوين معقد مناعي، كما هو الحال مع الفيروسات والبكتيريا، إلى تعقيدات مرضية، وكما وصف في الملاريا والتريبانوسومات وأمراض البلهارسيا وأونكوسيرسياسيس onchocerciasis.

المناعة في الإصابات الطفيلية Immunity in parasite infections

الأوليات Protozoa

تبدأ إصابات الملاريا بواسطة سبوروزويتات، وحتى في هذا الطور توجد مناعة، يمكن التعرف إليها. إن تفريغ discharge الميروزويتات من الكبد إلى دوران الدم السطحي يؤدي لتكوين أجسام مضادة، يمكن الكشف عنها بسهولة في المصل وتزايدها، حتى تكتمل المأساة crisis من ٧ إلى ١٠ أيام، ثم بعدها تتناقص ببطء. ولأن هذه الأجسام المضادة تكون قادرة للوصول إلى الطفيل فقط أثناء فترة قصيرة نسبيا من دورة حياته، لذا فإن المناعة ليست كاملة وعادة يفشل العائل في إزالة الطفيل كلية.

وهذه الحالة التي تثابر فيها الكائنات بأعداد صغيرة في الأنسجة، في وجود تفاعل مناعي، يسميها علماء الطفيليات: المناعة المسبقة premunition.

ويعتبر قسم IgG من الجلوبيولين المناعي هو أكبر قسم للجسم المضاد، يكون مسؤولا عن المقاومة المكتسبة ضد الملاريا، وأنه يحدث ارتفاع ملحوظ في مستويات، وفي معدل تخليق هذا النوع النظير isotype. ومع ذلك، فإذا حضن مصل من فرد مصاب مع خلايا دم حمراء مصابة بطفيل، فإن كمية صغيرة فقط من الجسم المضاد IgG تمتص. ويحتمل أن تمثل الجزء الأعظم من IgG الجسم المضاد ضد أنتيجينات الملاريا الذائبة، ويبدو أنه من غير المرجح أن يؤدي دورا في الوقاية، إلا عندما يكون موجها ضد منتجات الملاريا السامة. ولا يتأثر نمو الطفيل داخل خلايا الدم الحمراء بوجود مصل مناعي في وسط المزرعة، ولكن غزو خلايا دم حمراء جديدة بواسطة الميروزويتات، وما يعقبه من تكاثر بتثبط. ويمكن لـ IgG أن ترتبط بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc على اللاقمات الكبيرة. ويبدو من المرجح بأن الابتلاع الخلوي للميروزويتات المغطاة بالجسم المضاد، هو أهم آلية للمناعة المكتسبة. ويوجد دليل على أن الجسم المضاد قد يعمل على أشكال من الطفيل داخلية خلايا الدم الحمراء intraerythirocytic، ربما بسبب التعبير عن أنتيجين الطفيل على سطح خلايا الدم الحمراء، الذي يجعل خلايا الدم الحمراء عرضة للهجوم، بواسطة سمية الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC).

ويوجد دليل تجريبي ملحوظ، يبين أن الإصابة بالملاريا، إنما تكون مرتبطة مع التثبيط المناعي immunosuppression. ويمكن بسهولة بيان الاستجابة المحيطة للخلايا الليمفاوية – ت تجاه الملزن الدموي النباتي PHA (phytohaemagglutinin -A) (ص١٤٧) والخلايا الليمفاوية – ب تجاه عديد التسكر الدهني البكتيري. وكمثل نقص استجابات الجسم المضاد ضد أنتيجينات معينة. وفي دراسة حديثة أجريت على مجموعة من المرضى المصابين ببلازموديام فالسبارام، اختبرت الخلايا الليمفاوية للدم السطحي بواسطة اختبار معايرة تكاثر الخلية الليمفاوية lymphocyte proliferation assay، حيث بينت أنها عديمة الاستجابة لأنتيجين محضر من الطفيل، وأنه لدى ٣٧,٥٪ من المرضى

استمر ذلك لأكثر من ٤ أسابيع . ولم يكن عدم الاستجابة موجودا لدى كل المرضى، كما أنه لم يكن يتعلق بدرجة وجود الطفيل في الدم parasitaemia أو قسوة المرض الإكلينيكي. كما وجد أيضا أن إحباط تفاعلية الخلايا الليمفاوية، يكون للأنتيجين بعيد القرابة، ولكن كان أقل في القوة ويرى فقط لدى مرضى يعانون من مرض معتدل القسوة، أو بملاريا مخية. وكان إحباط تفاعلية الخلايا الليمفاوية مرتبطا بفقد كل من الخلايا الليمفاوية – ت $CD8^+$, $CD4^+$ من الدم السطحي. وما إن يختفي الطفيل من الدم، حتى تعود الاستجابات إلى عادتها. وتعد السايتوكاينات مسؤولة عن بعض الجروح في الملاريا. وتكون هناك علاقة في الملاريا المخية البشرية بين مستويات عامل تقرح الورم (TNF) في المصل وبين شدة المرض، ويعتمد الإنتاج المفرط من عامل تقرح الورم على إنترفيرون جاما، والجسم المضاد وحيد النسيلة ضد الإنترفيرون، يمكنه أن يمنع الملاريا التجريبية. وتبين هذه النتائج بأن مرض الملاريا يعتمد على تحت مجموعة T_H1 من الخلايا الليمفاوية – ت (ص١٧٩) حيث إنها تنتج جاما إنترفيرون (وإنترليوكين – ٤ IL-4).

إن فعالية الآليات المناعية ضد التريبانوسومات، تكون معقدة بحقيقة أن الطفيليات، يمكنها تغيير التكوين الأنتيجيني السطحي لها من جيل لآخر. إذ أن عدد المتباينات variants التي يمكن أن تنتج بواسطة سلالة مفردة لا يقل عن ٢٠ . وليس من الواضح حتى الآن كيف يتحكم الكائن في توليد متباينات، لكن يعتقد بأن التباين يظهر بانتخاب طفرات من عشيرة متباينة من الطفيليات.

ويعني هذا التعقيد بأن الاستجابة المناعية، تواجه صعوبة كبيرة في مواكبة التغيرات الأنتيجينية في الطفيل، وفي حالة التريبانوسومات المسؤولة عن مرض النوم الإفريقي، لا يستحث الطفيل مناعة فعالة. فالشخص المصاب تتكشف لديه إصابة متقدمة، مع غزو للجهاز العصبي المركزي مؤديا للموت. ويكون مرض التريبانوسوما مرتبطا بمستويات مرتفعة من الجلوبيولين المناعي IgM في كل من الدم وسائل المخ والحبل الشوكي CSF. وليس من المؤكد أن ذلك راجع إلى المؤثرات الأنتيجينية الجديدة المتكررة، الناتجة من التغيرات لدى الكائن، أو ما إذا كان الطفيل يؤثر بطريقة ما مباشرة في خلايا الجهاز المناعي. وتعد زيادة إنتاج الجلوبيولين المناعي نتيجة عامة في الإصابات

بالأوليات، مما يؤثر غالبا على كل أقسام الجلوبيولينات المناعية. ويبدو عادة أن أقل من ٥٪ من الجلوبيولين الكلي، تتفاعل نوعيا مع الطفيل المستحث لذا، فإنه من المحتمل أن الأوليات تستحث الخلايا الليمفاوية بطريقة غير نوعية للإنتاج المفرط للجلوبيولينات المناعية (مثل التنشيط متعدد النسائل polyclonal لخلية - ب).

وقد صرف هذا الدليل انتباه علماء المناعة بعيدا عن الدور المباشر للجسم المضاد في الوقاية، ضد الإصابات بالأوليات وإلى المناعة الوسيطة بالخلية، غير المعتمدة على الجسم المضاد. وكما لوحظ ذلك، فإن هذا يأخذ ثلاثة أشكال: التحلل الخلوي cytolysis المباشر بالخلايا الليمفاوية - ت، ومنتجات الخلية الليمفاوية الذائبة من الخلايا الليمفاوية ونشاط الخلية القاتلة طبيعيا (NK). ويشير دليل حديث إلى دور مركزي لتفاعلات خلية - ت المحللة خلويا في مرض مهم للماشية ينتقل بالقراد tick-borne وهو مرض ثيليريا الذي يتسبب بواسطة عدة أنواع من ثيليريا *Theileria* والذي يسود في عدة أجزاء من إفريقيا، وكذلك بالنسبة لإصابات تريبانوسوما كروزي، التي تتطفل على خلايا القلب.

وفي الخلاصة، فإنه يبدو أن المناعة ضد إصابات الأوليات، إنما تعتمد على الجسم المضاد بدرجة كبيرة، خاصة ضد تلك الطفيليات، التي تعيش في مجرى الدم، أو التي لها طور في مجرى الدم كجزء من دورة حياتها، مثل الملاريا، أو التريبانوسومات. إن تأثيرات الجسم المضاد هي نفسها، كتلك التي ضد الكائنات الدقيقة الأخرى، حيث تشتمل على التحلل بالمكمل، والتحسيس والابتلاع الخلوي وسمية الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيط بالخلية، والحد من الانتشار (الجدول رقم ١٤ , ٥) وتعتمد الوقاية ضد الطفيليات، حالما تصبح داخل خلوية، وبنفس الطريقة بالنسبة للبكتيريا داخلية الخلية، على النشاطات المبيدة ميكروبيا microbicidal المعتمدة وغير المعتمدة على الأكسجين الخاصة بالابتلاع الخلوي وعلى أكسيد النيتريك، ويعتمد هذا بالتالي على تحسين هذه الوظائف، بواسطة الليمفوكانيات المشتقة، كما وسبق ذكره بواسطة استحثاث خلايا - ت $CD4^+$ عن طريق الخلايا المقدمة للأنتيجين، وما يعقبها من إفراز الليمفوكاينات.

جدول رقم (١٤, ٥). آليات الدفاع السائلية ضد إصابات الطفيليات.

الآلية	التأثير	الطفيل
المعادلة	تقفل الاتصال بخلية العائل.	أوليات
Neutrilization	تعمل لتثبيط آليات المراوغة evasions للكائنات الداخل خلوية.	أوليات
	ترتبط بالسموم أو الأنزيمات.	أوليات وديدان
التداخل الطبيعي	تقفل الفتحات.	الديدان
Physical interference	تلزن	الأوليات
التحسيس Opsonization	تزيد التطهير بالابتلاع الخلوي.	الأوليات
سمية الخلايا	التحلل الوسيط بالمكمل.	الأوليات والديدان
Cytotoxicity	سمية الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيط بالخلية.	الأوليات والديدان

الديدان Helminthes

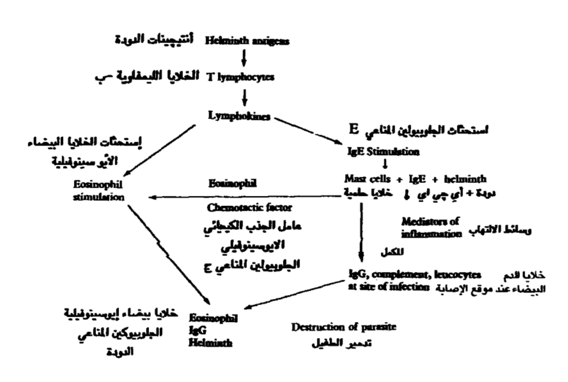
الديدان، كمثل الأوليات، تدخل في دورة حياة معقدة، ويبدو أن الآليات المناعية الواقية تعمل فقط في طور مبكر في الدورة. ويظهر أن المستحث الرئيسي يكون راجعا للأنتيجين المشتق من الدودة البالغة، وأن المناعة المشتقة من هذا، تعمل على طفيليات جديدة تدخل الجسم. وأحد الصفات التي تستحق الذكر لهذه الإصابات هو ظهور IgE مصاحبا للإيوسيتوفيليا الرئوية pulmonary eosinophilia، كما يبدو مرجحا بأن الوسائط mediators المحررة بواسطة IgE من الخلايا الحلمية تكون متورطة في أمراض الإصابة بالديدان. فيبدو أن الأمراض في إصابات شيستوسوما مانسوناي تعود بدرجة كبيرة إلى تفاعل التهابي حبيبي inflammatory granulomatous reaction **حول بيض البلهارسيا** Schistosome eggs المحاصرة في أنسجة العائل مع منطقة حول البيض periovular من التقرح المحاطة بخلايا التهابية، شاملة العديد من الإيوسينوفيلات.

وتحدث أشد الجروح قسوة أثناء الإصابة المبكرة. ولا تتكاثر دودة البلهارسيا البالغة (مثل طفيليات الديدان الأخرى) لدى الإنسان العائل. ويتوقف عدد البيض الناتج (وبالتالي المرض المناعي immunopathology) على عدد الديدان البالغة، التي تنضج داخل الإنسان العائل، وعلى طول عمر lifespan هذه الديدان. وتشمل العوامل التي تحدد الإمراضية morbidity، كثافة intensity الإصابة، وفترة بقاء duration الإصابة واختلافات العائل الوراثية واختلافات سلالة الطفيل والإصابة المتزامنة concomitant وحالة العائل الغذائية. وترفض الفئران في إصابات البلهارسيا التجريبية ٧٠-٨٠٪ من الإصابات الجديدة حتى ١٢ أسبوعا بعد الإصابة الأولى. ويحدث في القرود الرباحة baboons اختزال معنوي للضرر الذي يحدثه الطفيل لأعضاء العائل، والذي وجد في الحيوانات التي سبق تحصينها pre-immunized. وتوحي النتائج التجريبية بحدوث تناقص waning تدريجي ضد فرط الحساسية للبيض، ولكن الآلية غير مفهومة. وفي نموذج الفأر murine للبلهارسيا وجد حديثا أن خلايا T_H1 تستحث بواسطة أنتيجينات اليرقات، وأن خلايا T_H2 تكون مرتبطة بالتنظيم المنخفض لاستجابات T_H1 ومن ثم تثبيط استجابات T_H1 شديدة الوقاية. ويعود سبب هذا التأثير المثبط إلى إنتاج إنترليوكين - ١٠ (IL-10) بواسطة خلايا T_H2. والأنسجة التي تتأثر عادة هي الكبد، والتي تظهر التهابا مزمنا بوابيا portal، والرئات والكلى والطحال. ولا توجد علاقة مباشرة للجروح الكلوية، أو الطحالية وبين وجود الديدان أو البيض، ولكن قد تعود جزئيا إلى المعقدات المناعية بين أنتيجينات الدودة والجسم المضاد. أما في إصابة شيستوسوما هيماتوبيام *Schistosoma haematobium* فإن القناة البولية تكون الهدف الابتدائي، ويمكن أن يحدث التكلس calcification في الحالات المتقدمة. وتكون هجرة اليرقات أحيانا إلى الرئات مصحوبة بالتخلل infiltration الإيوسينوفيلي والالتهاب الرئوي الذي يمكن أن يكون قاتلا.

ويعتقد بأنه يكون للديدان القدرة على وقاية أنفسها من الجسم المضاد للعائل، بواسطة إدماج أنتيجينات نسيج العائل incorporating host tissue antigens في جدر خلاياها. وعندما تنقل الديدان من الفئران إلى القرود، التي تكون قد حصنت ضد خلايا الدم الحمراء للفأر، فإن الديدان تقتل بواسطة تفاعل وسيط بالجسم المضاد،

يكون موجها ضد سطح الطفيل. ولدى الإنسان، فإن أنتيجينات العائل التي تكتسبها الديدان، يبدو أنها عبارة عن مواد من مجموعات الدم أ، ب، إتش (الفصل السادس) ومن الممكن أنتيجين لويس Lewis antigen.

ويوجد في العديد من إصابات الديدان ارتباط بين المستويات المتزايدة من الخلايا الإيوسينوفيلية في الدم ومستويات IgE المرتفعة. فإذا استنزفت الخلايا الإيوسينوفيلية في إصابات الفأر بالبلهارسيا، فإن المناعة ضد الطفيل تتناقص. وإنه من المرجح بأن الليمفوكاينات، التي تنتج بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت تتحكم في استجابة IgE والخلايا الإيوسينوفيلية، وبأن الخلايا الحلمية الموجودة في موقع الإصابة تحرر وسائط، تشتمل على عامل الجذب الكيميائي للخلايا الإيوسينوفيلية، لتفاعل الحساسية (ECFA) eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis وتلتصق الخلايا الإيوسينوفيلية، وبمصاحبة من IgG وربما IgE بشستوميولا schistosomula فتتحرر الإنزيمات والبروتينات الإيوسيتوفيلية لتدمر الطفيل. ويوضح الشكل رقم (١١, ٥) سلسلة التفاعلات المسؤولة. وتشمل منتجات الخلايا الإيوسينوفيلية البيروكسيديز والبروتين القاعدي،



شكل رقم (١١, ٥). بيان تخطيطي يوضح دور الجلوبيولين المناعي IgE والخلايا البيضاء الإيوسينوفيلية في المناعة ضد الديدان.

التي من المرجح أن تكون مسؤولة عن تدمير الطفيل هذا، فضلا عن الإنزيمات التي تثبط منتجات الخلية الحلمية من الهستامين ومادة التفاعل البطيء لفرط الحساسية أ SRS) (A - (انظر أيضا ص٣٩٨).

ويلخص الجدول رقم (١٢ , ٥) بعض الآليات المستخدمة بواسطة الطفيل لتجنب الاستجابة المناعية.

ويتضمن التشخيص المناعي immunodiagnosis للإصابة بالطفيل الكشف عن الجسم المضاد للإصابة الجارية current أو الإصابة الماضية. وقد أدى توافر الأنتيجينات التجارية إلى استغلال exploitation طرق مناعية مثل إليزا ELISA (ص٤٧٤) واختبارات الجسم المضاد الوميض (ص٤٦٨) والمعايرات المناعية الإشعاعية (ص٤٧٢).

التطويرات والمضامين الحديثة لعلاج الإصابات الطفيلية

Recent developments and implications for treatment of parasite infections

إن إصابات ترايكينيللا سبايراليز *Trichenella spiralis*، مثل بلهارسيا الفأريات، تظهر أيضا أن خلايا T_H1 تؤدي دورا مركزيا في المقاومة، وأن خلايا T_H2 تؤدي دورا مركزيا في الاستعداد للإصابة. ولقد درس دور خلايا T_H1 في مقابل خلايا T_H2 لدى المرضى بداء الفيلاريا filariasis وتوصلت الدراسة إلى نفس الخلاصات مثل التي نتجت عن إصابة الفئران. وأدى عمل هذا النوع إلى محاولات إكلينيكة، لاستخدام السايتوكاينات معاودة الارتباط recombinant cytokines (إنترليوكين-١٢ وإنترفيرون جاما IL-2 و INF-γ) خاصة لدى مرضى الليشمانيا. ونتج عن العلاج بإنترفيرون جاما لمدة ٣ أسابيع جروح أصغر عما هو لدى المجموعة الضابطة. ونتج عن العلاج بإنترليوكين-٢ توارد influx لخلايا-ت $CD4^+$ وخلايا بلازما إلى الجروح. واختزل عدد الطفيليات معنويا وأصبحت الجروح معقمة Sterile لدى بعض المرضى. إن أهداف هذه الإستراتيجيات هو تطوير طرق علاجية من شأنها أن تستحث المقاومة وتقلل الآثار المرضية للمرض.

الإصابات الفطرية Fungal Infections

الفطريات عبارة عن كائنات حقيقية النواة eukaryotic تكون جدرها الخلوية مختلفة عن خلايا الثدييات، في أنها تحتوي على إرجوستيرول ergosterol وهو عبارة عن الهدف للعامل ضد الفطري anti-fungal agent أمفوتيريسين -ب amphotercin-B . وتوجد ثلاثة أشكال رئيسية للإصابة الفطرية: المرض الفطري السطحي والجلدي superficial and cutaneous mycoses، والمرض الفطري تحت الجلدي subcutaneous mycoses والمرض الفطري الجهازي الاجتياحي systemic invasive mycoses . ولا تكون الأمراض الفطرية السطحية عرضة لتأثير الأجسام المضادة، أو المناعة الخلوية، على حين تستحث الإصابات الجلدية فرط الحساسية المتأخر. وتعتمد أساسا المناعة ضد أشكال الأمراض الفطرية الجلدية والجهازية على الخلايا البيضاء المتعادلة واللاقمات الكبيرة والخلايا الليمفاوية، وربما الخلايا القاتلة طبيعيا NK. ولا يمكن أن تقتل أغلب الفطريات بواسطة الجسم المضاد والمكمل. ويكون الأفراد الذين لديهم نقص في الخلايا البيضاء المتعادلة neutropenia أو نقص في وظيفتها، عرضة للأمراض الكانديدية candidiasis والأسبرجيللية aspergillosis والزيجوفطرية zygomycosis ، على حين أن المناعة الوسيطة بالخلية تمهد predisposes لإصابات كانديدا للأغشية المخاطية والكريبتوكوكوزيس cryptococcosis الجهازي والهستوبلازموزيس histoplasmosis والكوكسيديومايكوزيس coccidiomycosis (الجدول رقم ١٥ , ٥). ومثل الكائنات الدقيقة الأخرى، فقد توجد الفطريات كممرضات انتهازية opportunistic pathogens مثل كانديدا البيكانز *Candida albicans*، أو أسبرجيللاس فيوميجيتاس *Aspergillus fumigatus* أو كممرضات مثل هستوبلازما كابسولاتام *Histoplasma capsulatum* أو كوكسيديويدز إميتيس *Coccidioides immitis* .

جدول رقم (١٥ , ٥). الاجتياح الفطري الجهازي. Systemic invasive mycosis

المرض	الملامح (الصفات Features)
بلاستومايكوزيس Blastomycosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو ينتشر إلى الجلد والعظام والقناة التناسلية البولية، وجزر القيح suppuration والورم الحبيبي granulomas .
كوكسيديومايكوزيس Coccidiomycosis	يظل لاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة إلى الجلد والأنسجة تحت الأدمة والعظام والمفاصل والأغشية السحائية meninges .
هستوبلازموزيس Histoplasmosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة إلى الجهاز الدوري والسطوح المخاطية والغدد فوق الكظرية adrenal glands .
باراكوكسيديومايكوزيس Paracoccidiomycosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة للجلد والأغشية المخاطية والجهاز الدوري والغدد فوق الكظرية .
كانديديزيس انتهازي Candidiasis opportunistic	إصابة سطحية (أي بثور على الفم والحلق thrush) وغزو موضعي عميق (مثل التهاب المريء oesophogitis) وانتشار عن طريق الدم hematogenous (مثل العيون والجلد والكلى والمخ) .
كريبتوكوكوزيس (انتهازي) Cryptococcosis	يبقى الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو ينتشر في الأغشية السحائية والجلد والعظام والعيون والبروستاتا Prostate .
الأسبرجيللوزيس (انتهازي) Aspergillosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة، خاصة لدى المرضى المتسامحين مناعيا. يحدث تفرع في الشعب الهوائية، وغزو للبارانشيما وإصابة منتشرة metastatic واسعة الانتشار. وتنتج أنواع أسبرجيللاس *Aspergillus* spp. سموما . وللأفلاتوكسين aflatoxin علاقة بسرطان الكبد carcinoma ويدمر جليوتوكسين gliotoxin اللاقمات الكبيرة وخلايا - ت سامة الخلايا .

إن الاستعداد للإصابة بالإصابات السطحية مثل التي تسببها كانديدا ألبيكانز، تكون عادة نتيجة تبديل في الآليات الدفاعية للغشاء المخاطي، وتحدث عادة بعد استخدام مضاد حيوي، يحدث اضطرابا في الفلورا العادية، أو أن تكون نتيجة لتغيرات هرمونية. وقد بينت دراسات أجريت بمعمل المؤلفين أن الأفراد الذين لا يكونون مفرزين لمواد مجموعات الدم، يميلون إلى أن يكونوا أكثر استعدادا للإصابة بكانديدا البيكانز (انظر ص٣٤٤). ويبدو من المرجح بأن مادة مجموعة دم لويس تكون مسؤولة عن ارتباط الكائن بخلاياه الهدف. وتدخل غالبا الفطريات إلى العائل بعد الابتلاع الخلوي باللاقمات الكبيرة، ومثل العديد من الممرضات داخل الخلوية، فإنها تستخدم مستقبلات المكمل الموجودة على غشاء اللاقمة الكبيرة. ويعتمد هذا على قدرتها على تنشيط المسار البديل للمكمل. ولا يطلق الارتباط بمستقبلات المكمل (كما هي مميزة عن مستقبلات الجلوبيولين المناعي) إنتاج المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل reactive oxygen metabolites وبالتالي النشاط ضد الميكروبي.

وتعد التبديلات alternations في الاستجابة المناعية للعائل، مثلا كنتيجة للعلاج المثبط من الأسباب العادية لإحداث الإصابة الفطرية الجهازية. وتكون آليات المناعة الخلوية مهمة في الدفاع ضد مثل هذه الإصابات الجهازية.

التهاب حساسية الحويصلات الهوائية وفرط الحساسية

Allergic alveolitis and anaphylaxis

تم تسجيل أمثلة قليلة عن فرط الحساسية الرئوية pulmonary hypersensitivity للأنتيجينات الفطرية المستنشقة. وتأكد وجود حالة المناعة، نتيجة العثور على الأجسام المضادة المرسبة في أمصالهم. وكان أول هذه الاضطرابات التي تم التعرف إليها هو مرض رئة المزارعين farmers' lung والذي يمكن فيه بيان وجود أجسام مضادة ضد الأنتيجينات المشتقة من القش المتعفن mouldy hay. ومنذ ذلك الوقت وجد أن هذا الأنتيجين ما هو إلا مايكرومونوسبورا فييني *Micromonospora faeni*. وقد بين عقب ذلك عمل أجري في إدنبرة Edinburgh المرسبات precipitins: أي الأجسام المضادة، ضد جراثيم أسبرجيللاس كلافاتاس *Aspergillus clavatus* لدى عمال البيرة malt workers

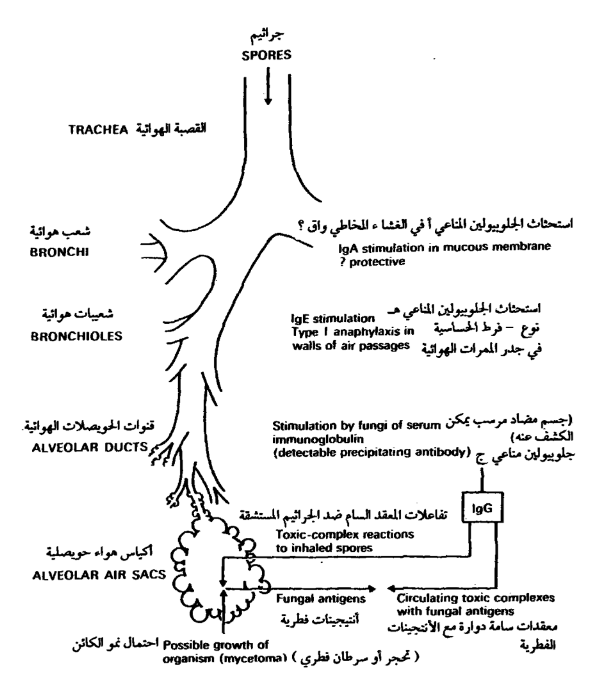
المعرضين لتركيزات عالية من جراثيم أسبرجيللاس كلافاتاس من الشعير الملوث. ووجدت أجسام مضادة ضد كانيوسبورام كورتيكيل *Caniosporum corticale* في مصل عمال سلخ strippers قلف القيقب maple bark.

ومن المرجح بأنه عقب التعرض لتركيزات عالية من أي نوع للجراثيم الفطرية، فإن الأفراد سوف ينتجون أجساما مضادة مرسبة، وبهذا يكون فرط حساسية رئوية، وقد يكون الأمر أكثر انتشارا مما تم التعرف إليه حتى الآن. وسوف يكون تفاعل فرط الحساسية المستحث بوجود الأجسام المضادة المرسبة لشكل المعقد السام (نوع-٣) مستحثا لالتهاب رئوي منتشر بين فراغات الأنسجة diffuse interstitial والذي سمي التهاب حساسية الحويصلات الهوائية allergic alveolitis. ويمكن أيضا لبعض الأنتيجينات المسؤولة عن هذا الشكل من فرط الحساسية أن تستثير provoke لدى الأفراد ذوي الاستعداد استجابة فرط الحساسية anaphylactic (نوع - ١) الممثلة بالربو الرئوي pulmonaryasthma. فإذا كان لا بد أن يحدث النمو الفطري في الرئات، كما هو في حالة أسبرجيللاس فيوميجاتاس *Aspergillus fumigatus*، فإن المنتجات الأيضية للكائن تسبب مزيدا من التحصين، وتزيد من الأجسام المضادة المرسبة مع تكشف تراكم الخلايا الالتهابية عند موقع الإصابة. ويوضح الشكل رقم (١٢ , ٥) بعض العواقب الممكنة للإصابة الفطرية التنفسية.

خلاصات Conclusions

يمكن أن ترى الآن التفاعلات بين الكائنات الدقيقة الغريبة، والجهاز المناعي للعائل على أنها نتيجة متباينات عديدة، فيما يتعلق بكل من العائل (تحديد معقد التوافق النسيجي MHC للاستجابة المناعية) والكائن الدقيق (مثل: قدرته على التداخل مع الاستجابة المناعية).

وإنه من الواضح أن تكشف استجابة مناعية مكتسبة ضد كائن دقيق، ليست ضمانا garantee بأن هذا الكائن الدقيق سوف يزال على حين أنها قد تقدم وقاية غالبا، إلا أنه يمكن للاستجابة المناعية في بعض الأحيان أن تكون ضارة disadvantage للفرد



شكل رقم (١٢ , ٥). رسم تخطيطي يبين بعض العواقب المحتملة، التي يمكن أن تنتج عن استنشاق الجراثيم الفطرية.

(مثل: إنتاج المعقد المناعي، أو إنتاج السايتوكاينات مثل عامل تقرح الورم الذي يكون متورطا في إمراضية الملاريا المخية Cerebral malaria (ص٢٩٧).

ويلخص الجدول رقم (١٦ , ٥) والشكل رقم (١٣ , ٥) الأنشطة الواقية للجهاز المناعي، مع التطبيقات العامة لمختلف أنواع الكائنات الدقيقة، التي تمت مناقشتها في هذا الفصل.

جدول رقم (١٦ ,٥). ملخص الاستجابة المناعية ضد الكائنات.

طور الاستحثاث Induction stage

١ - يخترق الميكروب آليات المناعة الطبيعية، ويؤخذ بواسطة الخلية المقدمة للأنتيجين (لاقمة كبيرة، أو الخلية الشجيرية).

٢ - الببتيدات المشتقة ميكروبيا المرتبطة مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، وذلك لتقديمها لخلايا -ت $CD4^+$.

٣ - يشارك إنترليوكين-١ من اللاقمة الكبيرة في استحثاث خلايا - ت $CD4^+$ التي تنتج مستقبلات لإنترليوكين-١ وأيضا إنترليوكين-٢ .

٤ - يمكن للخلايا الليمفاوية -ب أيضا أن تقدم الأنتيجين إلى خلايا - ت $CD4^+$.

الطور الفعال - المناعة السائلية والوسيطة بالخلية Effector stage-humoraland cell mediated immunity

١ - يستحث الإنترفيرون المنتج حالة التضاد الفيروسي، ويستحث الخلايا القاتلة طبيعيا، التي تهاجم الخلايا المصابة بالفيروس، ويمنع إصابة الفيروس للخلايا المجاورة.

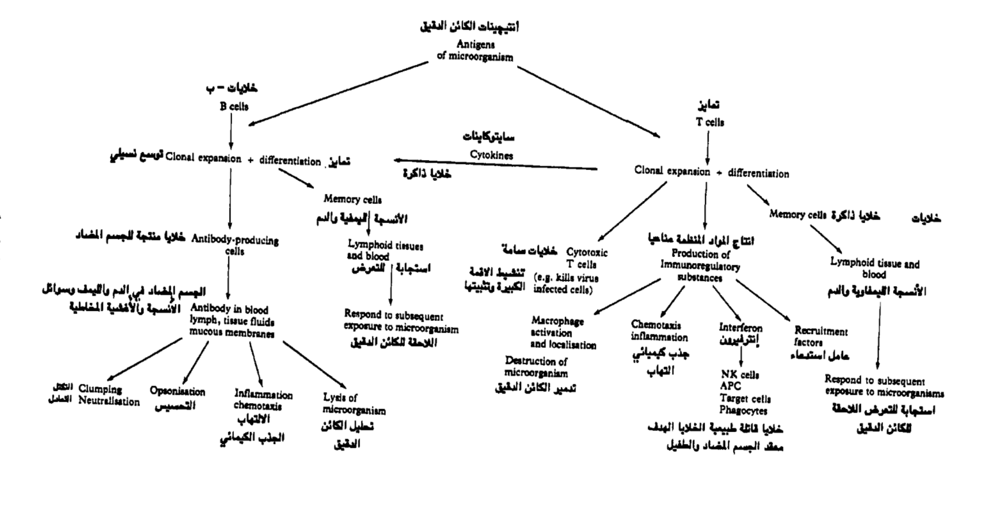
٢ - تقتل خلايا-ت الخلايا المصابة بالمرضات داخل الخلوية.

٣ - تنتج خلايا -ت الليمفوكاينات التي تدمر الكائنات الدقيقة، وتستحث آليات الدفاع الأخرى.

٤ - يقتل الجسم المضاد الكائنات الدقيقة مع وجود المكمل، حيث يؤدي إلى التحسيس o psinization والابتلاع الخلوي ويغطي الخلية المصابة بالفيروس، ولذا فإنه يمكن للخلايا التي لها مستقبلات القطعة المتبلورة Fc (مثل: اللاقمات الكبيرة والخلايا القاتلة) أن تدمر الخلية المصابة (IgG, IgM) ويمنع IgA التصاق الكائنات الدقيقة بالسطوح المخاطيةكما يستدعي IgE الخلايا الالتهابية بإطلاقه للوسائط من الخلايا الحلمية.

٥ - تهبط dampen down الآليات التنظيمية الاستجابة.

ملحوظة: يمكن أن يؤدي الإنتاج المفرط من السايتوكاينات والاستحثاث غير الملائم لخلايا - ت إلى ضرر الأنسجة، مثل: يمكن لإنترليوكين - ١ أن يستحث الصدمة الدموية النشيطة haemodynamic shock، والتأثيرات سامة الخلايا في خلايا بيتا في البنكرياس المنتجة للإنسولين insulin والتهاب المفاصل arthritis ونخر العظام osteoporosis. وينتج عن عامل تقرح الورم في وجود إنترليوكين - ١ إنتاج إنزيم كوللاجينيز collagenase في سائل الوصلات، الذي يمكنه أن يدمر الغضاريف cartilages. وتستطيع خلايا - ت محللة الخلايا cytolytic أن تدمر الخلايا الكبدية المحتوية على لستيريا Listeria وخلايا شوان Schwann المحتوية على عصويات الجذام leprosy bacilli. ويبدو أن عامل تقرح الورم يكون مسؤولا عن إمراضية الملاريا المخية.



شكل رقم (١٣ , ٥). ملخص دور خلايا ب و ـ ت في الإصابة (العدوى).

طرق التطعيم العامة Common Vaccination Procedures

الفعالية والمخاطر Efficacy and hazards

إنه من المقبول بصفة عامة، أن إحدى الطرائق الفعالة في التحكم في انتشار المرض المعدي تتم بواسطة التحصين immunization بأنتيجينات مشتقة من الكائن المناسب. إن العزل والإنتاج الضخم لأنتيجينات معينة، التي تؤدي إلى مناعة واقية، إنما تعد صعوبة عظمى، لكن النجاح في هذا الحقل مع عدد من الكائنات الدقيقة شديدة الخطورة، قد مكن من التغيير الجذري لفرصها في إحداث المرض الواسع الانتشار في التجمعات. ويعد استخدام توكسويد toxoid الدفتيريا (سم toxin الدفتيريا المثبط) مثلا يجب ذكره. وفي اسكتلندا Scotland، بلغ متوسط حالات الدفتيريا التي تمت ملاحظتها نحو ١٠٠٠٠ حالة سنويا قبل عام ١٩٤٠م وعندما طبق instituted التحصين الواسع الانتشار، تناقصت بسرعة حالات حدوث المرض فيما بعد، مع استثناء تفجر وبائي outbreak في ١٩٦٨م شمل ٦ حالات، لم يسبق لأي منها أن حصن تماما، ويمكن أن يقال فعلا بأنه قد تم استئصال cradicated المرض. وقد سببت تفجرات وبائية متفرقة sporadic للالتهاب السحائي المينتجوكوكي meningococcal meningitis قلقا في السنوات القليلة الأخيرة، خاصة في الحالات التي حدثت من سلالة ب-١٥ التي ظهرت في ١٩٧٠م. وعلى خلاف سلالات مينتجوكوكساي أ و ج فإن سلالات ب ليست من السهل أن تكون مولدة للمناعة immunogenic وقد تم حديثا فقط تطوير لقاح مناسب، ولا يزال تحت التجريب undergoing.

ولاشك أن طرق التحصين ليست هي العامل الوحيد، الذي يسهم في تقليل نسبة المرض، والإماتة الناتجة عن المرض المعدي. إن مجموع معدل الموت للحمى القرمزية Scarlet fever والدفتيريا والسعال الديكي whooping cough والحصبة منذ عام ١٨٦٠م حتى عام ١٩٦٥م للأطفال حتى ١٥سنة من العمر تبين أن نحو ٩٠٪ تقريبا من التناقص الكلي عبر القرن المنصرم، قد حدثت قبل الانتشار السريع للتحصين، واستخدام المضادات الحيوية. وربما يكون تحسين الظروف البيئية، وبصفة خاصة، مقاومة العائل العالية نتيجة لتحسن التغذية، عوامل عظمى من خلف هذا الانخفاض.

أعطي مزيد من الاهتمام لأمان اللقاحات، ومن المتفق عليه بصفة عامة أن أعظم

الخطر من اكتساب الإصابة، إنما يظهر عند وقت إعطاء administration اللقاح. وتعد التعقيدات مثل الالتهاب المخي encephalitis بعد التطعيم بجدري الإنسان small pox، والتشنجات الحمية febrile convulsions بعد التطعيم بالسعال الديكي والتعقيد العصبي neurological عقب التطعيم بالسعار، ظواهر نادرة جدا. ولا يعتبر الخطر ذا وزن، مقارنة بالوقاية التي يمكن أن يعطيها التحصين ضد المرض نفسه. ومع ذلك، فالآن بدأ الاهتمام بخطر المشكلات الناجمة عن اللقاح. إن كثيرا من المسوغات لتطوير لقاحات جديدة، إنما هو التغلب على المشكلات الناجمة عنها. ويعتمد تطوير لقاحات جديدة أكثر نجاحا، على تحسين فهم آليات التنظيم المناعي المعقدة، التي تحدد المناعة الواقية، وعدم الاستجابة وضرر الأنسجة. وعادة ترتبط العديد من السايتوكاينات بالمقاومة لمرض ما، كما تعد أيضا مسؤولة عن ضرر الأنسجة، وأحيانا تؤدي لتحسين التكاثر الفيروسي (انظر ص ٢٤٤).

ويجب أخذ هذه العوامل. في الحساب، عند تطوير اللقاحات في المستقبل.

تطويرات جديدة New Developments

تصطدم معظم الأمراض المعدية بالأغشية المخاطية التي تكون محمية بالأجسام المضادة المنتجة موضعيا، وليست بتلك المنتجة جهازيا. وتعطى، في الوقت الراهن، معظم اللقحات جهازيا بدرجة كبيرة، وليس عن طريق الفم orally بسبب مشكلة التكسير الإنزيمي في المعي. وقد تم إجراء تطويرات جديدة لتخطي هذه المشكلةوفي استخدام حقيقة إن التحصين عن طريق الفم، يعطى استجابة من الجلوبيولين المناعي أ (IgA) عند السطوح المخاطية للقناة التنفسية، ومناطق أخرى مرتبطة بالجهاز المناعي المخاطي. وواحد من أكثر المداخل فائدة، هو استخدام تعليب encapsulation الأنتيجينات داخل دقائق قابلة للتحلل الأحيائي biodegradable مثل البوليميرات المشاركة copolymers من عديد دي إل – لاكتايد المشبوك مع الجليسرول-Poly DL - lactide - co. glycerol إذ تحمي الدقائق الأنتيجين بعد بلعه، ويهدف توصيله إلى بطش باير Payer's patches. ويمكن التوصل إلى معدلات مختلفة للتحلل الحيوي للدقائق، وبذا يمكن توليد استجابة ثانوية بواسطة الأنتيجين المنطلق في طور متأخر. ولهذا قيمة كبيرة في

الدول النامية، حيث يكون التحصين المعزَّز booster immunization أقل تيسيرا عما هو عليه في المناطق المتقدمة من العالم. وتشمل تطويرات أخرى شبك coupling الأنتيچينات لتحت وحدة ب B-subunit من سم الكوليرا إلى المتصل بالجانجليوسايد ganglioside المعبر عنه على الخلايا ذات الأنوية، وباستخدام السلالات المضعفة attenuated من البكتيريا كناقلات vectors للأنتيچينات البكتيرية والڤيروسية المقدمة عن طريق الدمج عند جينات التشفير coding الملائمة. وهناك مدخل آخر لايزال تحت التطوير، وهو إدماج الأنتيچين في معقدات محبة للدهون منشطة مناعيا(ISCOMS) lipophilic immune - stimulating complexes وهي التي تتكون تلقائيا عند خلط الكوليستيرول cholesterol والصابونين saponin . وقد تم استحثاث مناعة واقية في أنواع متباينة، ضد العديد من الأمراض الڤيروسية (مثل إنفلونزا الخيول equine influenza) ومرض توكسوبلازموزيس. ويمكن استخدامها للتحصين بالفم، ضد الأنتيچينات البروتينية، ويبدو أن الصابونين يعمل كمعزز adjuvant ليحسن الاستجابة المناعية. ولايزال التحصين بالحقن وبالفم مشاركة تحت الفحص، كطريقة لاستحثاث مناعة جهازية ومخاطية .

وتشمل اللقاحات التي مازالت تحت التطوير لقاحات تحت الوحدة subunit التي تعزل بها عديدات الببتيد من المادة المعدية (مثل: ڤيروس الالتهاب الكبدي ب hepatitis B والإنفلونزا)، ولقاحات ح ن د معاود الارتباط recombinant DNA التي فيها تخلق الأنتيچينات بواسطة خلايا بدائية النواة prokaryotic (مثل إيشيريشيا كولاي أو الخمائر) أو من خلايا حقيقية النواة eukaryatic الدنيا (مثل الخلايا الليفية fibroblasts للفأر)، أو الناقلات معاودة الارتباط المعدية recombinant infectious vectors، التي يُغرز inserted فيها المورث genome من عامل معدي (مثل: ڤيروس القوباء البسيط HSV والالتهاب الكبدي ب وڤيروس الأيدزHIV) في ناقل vector هو ڤيروس ڤاكسينيا أو سلالة بي سي جي BCG لبكتيريا السل، أو الصورة الداخلية للأنواع المتميزة idiotypes التي منها تنتج الأجسام المضادة ضد النوع المتميز anti-idiotype بحيث تحاكي المحددات الأنتيچينية للمولد المناعي immunogen المطلوب (مثل: ڤيروس ريو reovirus وڤيروس سينداي sendai virus وڤيروس شلل الأطفال نوع ٢ والأنتيچين السطحي لڤيروس الالتهاب

الكبدي ب HBs antigen ، وأخيرا الببتيدات المخلقة المنتجة، بتخليق المحددات الأنتيچينية المتتابعة (مثل: سم الكوليرا وشلل الأطفال). ومن المداخل المثيرة للاهتمام التحصين ضد إصابات سالمونيللا، باستخدام الطفرات غير المنقلبة non-reverting mutants التي تكون محتاجة لبعض المواد الأيضية، مثل الأيضات الأروماتية aromatic metabolites . إن طفرة في سالمونيللا تايفاي مع انتقاصات deletions عند أرو أ Aro A أو بيور أ Pur A إنما تحتاج إلى أيضات أروماتية وأدينين. ولا يسبب بلع هذه البكتيريا أي تأثير معاكس adverse وهو يستحث كلا من المناعة الخلوية والسائلية.

القيروسات Viruses

لايمكن أن يتكاثر ڤيروس الالتهاب الكبدي ب (HBV) لدى الحيوانات المعملية، أو المزرعة الخلوية. ومن أجل الحصول على مادة ڤيروسية كافية للاستخدام كلقاح، فقد استخدم التنسيل الجيني gene cloning مع ڤيروس الالتهاب الكبدي ب المشتق من بلازما الإنسان. فقد تم تحضير البلازميدات معاودة الارتباط recombinant plasmids وذلك للتعبير عن الأنتيچين السطحي (HBs Ag) في إيشيريشيا كولاي *E.coli* و في الخميرة ساكاروما يسيز سيريڤيسي *Saccharomyces cerevisiae* . ويمكن الحصول على أحسن محاصيل من الخميرة ويشبه الأنتيچين الناتج المادة الطبيعية في الخواص الطبيعية والكيميائية. وقد أمكن إنتاج كميات أكبر من الأنتيچين القيروسي، وذلك بغرز inserting المادة الوراثية القيروسية في ڤيروس، يصيب اليرقات الحشرية caterpillars (ڤيروس باكيولو Baculoivirus). وتستحث الخلايا الحشرية المصابة بالڤيروس المبدل altered على إنتاج كميات من أنتيچين ڤيروس الالتهاب الكبدي، والذي تجرى له في الوقت الراهن محاولات إكلينيكية Clinical . و في مدخل آخر، وكناتج عن التحليل التتابعي sequencing للأحماض الأمينية لأنتيچين ڤيروس الالتهاب الكبدي ب السطحي (HBs Ag)، ومن ثم فقد تم تحضير مادة أنتيچينية مختلفة، ثم

---

* المترجم: خلايا الخمائر حقيقية النواة.

ادمصاصها على الشب alum وقد تزايد استخدام ذلك خاصة للأفراد الذين يواجهون الإصابة بالڤيروس، وبخاصة الذين يكونون على اتصال بالدم الملوث.

أثبت التحصين ضد ڤيروسات الإنفلونزا، بأن هناك مشكلة صعبة بسبب تحت الأنواع subtypes المتباينة من الڤيروس التي تكون موجودة (ص٢٣٤). ولقد أثبتت تحضيرات لقاح ڤيروس إنفلونزا أ الممزقة disrupted أو المشطورة split المحتوية على الهيم أجلوتينين ونيورامينيديز، أنها أقل فعالية عن لقاحات الڤيروس الكامل. ومع ذلك، فإن الوقاية تكون أقصر في الوقت (نحو سنة واحدة) عما تم التوصل إليه، بواسطة الإصابة الطبيعية (٤ سنوات أو أكثر). وكما هو الحال بالنسبة لأنتيچينات الالتهاب الكبدي، فإن تقنيات التحليل التتابعي suquencing techniques قد أدت إلى إتاحة الحصول على الببتيدات القليلة oligopeptides ومن المأمول إمكان التوصل إلى التتابعات العامة، والتي توجد في مختلف تحت الأنواع الڤيروسية، والتي يمكن بها استحثاث مناعة تقاطعية التفاعل cross - reactive immunity.

الملاريا Malaria

إن السياسة الجارية underway strategy لتطوير لقاح للملاريا، إنما هو التعرف إلى التكوينات الفوقية epitopes الواقية، التي ستستحث إما الأجسام المضادة المثبطة، أو خلايا - ت المنشطة. ويتراكم دليل يشير إلى أن خلايا - ت تؤدي دورا مهما في المناعة ضد الملاريا، ليس فقط كخلايا - ت مساعدة، ولكن كخلايا فعالة effector وبواسطة اللاقمات الكبيرة المنشطة وإنتاج الليمفوكاينات. وإحدى الطرق التي لاتزال تحت الفحص، عبارة عن غرز چينات أنتيچين سيركام سبوروزويت circumsporozoite في السالمونيللات. وتبين الفئران المحصنة بهذه الطريقة مناعة من خلية - ت الواقية في غياب الأجسام المضادة. إن أهمية الطحال في المناعة ضد الملاريا، مع تكشف وقاية للخلايا الدموية من الإصابة، قد تم حديثا التعرف إليها، لكن من غير المفهوم الآليات التي وراءها.

خصص كثير من الجهد، لتطوير لقاح سبوروزويت للملاريا. وقد ساعد كثيرا على التعرف، وتنقية الأنتيچينات البلازمودية استخدام الأجسام المضادة وحيدة

النسيلة. ويجب أن يؤدي التعرف إلى الأنتيچينات الواقية إلى إنتاجها على نطاق واسع، واستخدامها كلقاح للملاريا. وكما هو الحال في الأنتيچينات الڤيروسية المشار إليها أعلاه، فإن استخدام تقنية ح ن د معاود الارتباط وتطوير لقاحات الببتيد المخلق في طريقهما للعمل. وبقي عدد من المشكلات يجب حلها، مثل تكلفة إنتاج اللقاح وإمكانية الاحتياج لمعززات adjuvants لتحسين الاستجابة المناعية (وهي مشكلة تواجه العديد من تحضيرات اللقاح) ومستوى المناعة المطلوبة للأفراد المعرضين للإصابة. وحتى لو تحققت فقط مناعة جزئية، فإنه من المرجح بأن مستوى انتقال الملاريا، لابد وأن يقل.

وهناك مدخل آخر يتضمن منع الانتقال، يكون مبنيا على العمل حديثا على الفئران المحصنة ببروتين (Pfs 25) المنتج بواسطة طور الأووكاينيت Ookinete التي تتكشف في معي البعوضة. ويمكن للجسم المضاد أن يمنع انتقال الطفيل إلى عائل جديد. فإذا ما أمكن استحثاث مثل هذا الجسم المضاد لدى البشر، فإنها يمكن أن تؤخذ بواسطة البعوضة في وجبة الدم تماما مع الطفيل. ويمنع الجسم المضاد لبروتين Pfs 25 الأووكاينيت من تكوين حويصلة cyst في معي البعوضة، وبذا يمنع مزيدا من النقل. ومثل هذا اللقاح بالطبع لايحمي الفرد المصاب، لكنه يحمي الجماعة بمنع النقل.

الجذام Leprosy

إن المعرفة بالأحياء الجزيئية والتركيب الوراثي للمايكوباكتيريا mycobacteria يعد أقل تقدما بكثير عن العديد من الكائنات الدقيقة الأخرى. وإنتاج لقاح للمايكوبكتيريا بالهندسة الوراثية بحيث يكون محتويًا على الأنتيجينات الواقية لم يتحقق بعد. وقد تم توسيع الجهد لتنسيل خلايا - ت من المرضى بالجذام، الذين يظهرون مقاومة ضد المرض (مثل الشكل التيوبركلويد tubercloid form) ومن الأفراد المطعمين بلقاح مصنوع في الحيوان المدرع armadillcs. ويبدو أن للخلايا المنسلة من كلا المجموعتين القدرة على التعرف إلى أنتيچين بالذات، ولكن يبقى حتى الآن تحديد، ما إذا كان هذان الأنتيچينان هما المسؤولين عن المناعة الوسيطة بالخلية أم لا. ونظرا إلى أن نحو ١٢ مليونًا من الناس

يعانون من الجذام في أنحاء العالم، فإن التعرف إلى الأنتيچينات المحصنة immunizing antigens وإنتاج لقاح باستخدام تقنيات معاودة الارتباط مطلوبان بشدة.

الكوليرا Cholera

لا تغزو واويات الكوليرا Cholera vibrios (وإيشيريشيا كولاي مسؤولان عن الإسهال المستحث بالسم الداخلي endotoxin - induced diarrhoea) النسيج المعدي، لكنها تبقى في التجويف، أو تكون متصلة بالخلايا الطلائية. وبناء عليه، فإن IgA الإفرازي يمد بالدور الواقي الرئيسي، ويمكن بيان أنه يقي الفئران من إصابة تحد challenge للأمعاء ومطلوب البحث عن المادة الهدف في الخلايا الطلائية، لمثل هذه الأحياء الدقيقة، والتي يبدو من المرجح بأنها كربوهيدرات في طبيعتها، مثل فيوكوز fucose مرتبطا مع مواد مجموعة الدم.

ويعطي اللقاح المحقون من كامل خلية الكوليرا نحو ٥٠ - ٧٠٪ حماية لمدة ٣ إلى ٦ أشهر، على حين أن المرض الإكلينيكي يعطى وقاية لسنوات عديدة. وتتوجه جهود التطعيم ضد الكوليرا لاستحثاث المناعة المخاطية mucosal immunity بتحضيرات غير سامة، تحتوي على الأنتيچينات المولدة مناعيا immunogens الواقية مثل اللقاح المؤتلف combined vaccine المحتوي على أنتيچينات التوكسويد toxoid والأنتيچينات الجسدية somatic.

ويؤمل من العمل الذي يجرى في أستراليا وتنسل فيه چينات من بكتريا التيفويد والكوليرا في بكتيريا غير ضارة، إنتاج لقاحات أكثر فعالية، وأقل سمية عن تلك الموجودة المشتقة من البكتيريا الميتة. وقد تم بناء طفرات ڤيبريوكوليرى *Vibro cholerae* المنقوصة defective في قدراتها على الاستعمار colonization والتي قد تثبت بعد محاولات إكمالها، أنها مفيدة لأغراض التطعيم. قد تم أيضا إنتاج سلالات مضعَّفة، تنقصها چينات سم الكوليرا. وأثبتت هذه السلالات مع مزيد من التطوير، أنها لقاحات مرشحة مفيدة.

التريبانوسومات Trypanosomes

لقد ساعدت الدراسات التي أجريت على تريبانوسوما كروزى *T. cruzi* (المسؤول عن مرض تشاجاس الذي يصيب ١٠ - ١٢ مليونًا من البشر في أمريكا الوسطى والشمالية)في إنتاج لقاح ضد التريبانوسومات. وينتقل المرض بواسطة الحشرات الماصة للدم، وبنقل الدم (٣٪ من المانحين في سان باولو بالبرازيل لديهم المرض و ١٠٠٠٠ - ١٢٠٠٠ حالات جديدة تظهر كل عام كلاحقة لنقل الدم)٠ ويوجد من بين أنتيچينات السطح من البروتين السكري للكائن، واحد يبدو أنه يكون متورطا في اختراق خلايا البشر بآلية تعتمد على التعرف إلى أن - أسيتايل - دي - جلوكوز أمين N-acetyl-D-glucosamine . إن إنتاج أجسام مضادة وحيدة النسيلة لمختلف أنتيچينات السطح هذه، وغربلتها screening التقسيمية بغرض التعرف إلى قدرتها على تثبيط إدخال †interiorization الطفيل، يجب أن يؤدي للتعرف إلى المادة الواقية من أجل الاستخدام في تقنية ح ن د معاود الارتباط وإنتاج اللقاح.

تطورات أخرى Other developments

من أكثر التطورات الجديدة إثارة، استخدام معاودات ارتباط ڤيروس ڤاكسينيا vaccinia virus recombinants التي تعبر عن الچينات المقدمة إليها بين العوامل المعدية الأخرى. وتشير نتائج الاختبارات التي تجرى على الفئران، بأنه يمكن التوصل إلى وقاية مع ڤيروسات الإنفلونزا والقوباء والسعار وضد ڤيروس الالتهاب الكبدي -ب في الشمبانزي chimpanzees .

وقد تم غرز چين الغلاف env. gene بڤيروس الإيدز HIV الذي يشفر لبروتين الغلاف للڤيروس داخل ڤيروس ڤاكسينيا، وقد ثبت - أنه مفيد للتطعيم ضد المرض. وقد تم تحوير بى سى چى BCG حديثًا بنفس الطريقة، لإنتاج لقاح للإيدز AIDS .

وتعتبر خدمات التحصين من بين كل الخدمات الصحية الأقل تكلفة، والأكثر كفاءة. وتقدر تكاليف تحصين طفل بالكامل، حيث تصل إلى ٥ دولارات أمريكية وهي قليلة، عندما تكون تغطية التحصين شاملة. و نحو ٥٠٪ من التكلفة تكون أجورا

للعاملين، على حين أن تكلفة اللقاح ذاته تبلغ نحو ١٤٪. أما باقي التكاليف، فتعود إلى الأجهزة والتدريب وتكاليف التشغيل.

أنتيچينات الكائنات الدقيقة Antigens of Microorganisms

تعتبر الأنتيچينات البكتيرية والفيروسية شائعة الاستخدام في الممارسة الطبية، كوسائل لاستحثاث المناعة ضد المرض المعدي، مثل الجدري والدفتيريا والحصبة وشلل الأطفال وحمى التيفويد والعديد غيرها. وتوجد أربعة أنواع رئيسية من تحضيرات الأنتيچين التقليدية، أو **اللقاحات vaccines**.

السموم المضعفة (توكسويدات) Toxoids

وهي عبارة عن السموم الخارجية exotoxins للبكتيريا، مثل الدفتيريا وعصويات التيتانوس tetanus bacilli، التي تم تحويرها، وجعلها أقل سمية toxic بواسطة إضافة الفورمالين formalin أو بالتسخين اللطيف gentle. وتعطى إما في محلول، أو مرسبة بالشب alum. ويمكن الحصول على مناعة مفيدة لسنوات عديدة بهذه الطرق.

اللقاحات المقتولة Killed vaccines

تمثل اللقاحات المقتولة مزارع للكائنات مقتولة بالحرارة، عادة عند ٦٠°م لمدة ساعة واحدة، أو بالتشعيع بالأشعة فوق البنفسجية ultraviolet irradiation أو بالكيماويات مثل الفينول phenol أو الكحول alcohol أو الفورمالين. ويمكن تحقيق وقاية ضد السعال الديكي، وشلل الأطفال، وربما الكوليرا عن هذا الطريق.

الأنتيچينات المعزولة من العوامل المعدية للقاحات تحت الوحدة
Antigens isolated from infectious agents (subunit vaccines)

وكمثال على هذه عديد التسكر المحفظي capsular polysaccharide للكرويات الرئوية pneumococci. وقد بين عامل متشر diffusible من باسيلاس أنثراسيز *B. anthracis* وتحضيرات من جدار السبحيات الكروية streptocoocci محللة الدم haemolytic أنها تستحث المناعة، لكن هذه التحضيرات، لم تعد في الاستعمال العام في الممارسة الطبية.

اللقاحات المضعفة الحية Attenuated living vaccines

وتصنع هذه من سلالات للكائنات، التي تكون قد فقدت شراستها virulence بتنميتها في المزرعة (مثل لقاح باستير ضد كوليرا الدجاج Pasteur's chicken cholera، الفصل السادس) أو لدى الحيوانات، عندما لا تكون الظروف مشجعة لنمو، وتكاثر السلالة الشرسة. ويمكن للسلالات التي تظهر، على الرغم من عدم قدرتها على إنتاج المرض، أن تستحث المناعة، وتعرف مثل هذه السلالات، بأنها **كائنات مُضَعَّفة attenuated**. ويعتبر لقاح بي سي جي BCG (عصويات كالميت - جورين Bacille Calmette - Guérin) ضد السل tuberculosis ولقاح جدري البقر cowpox ضد جدري الإنسان small pox مثالين مشهورين لهذا النوع من اللقاح. ويستحث إعطاء سلالة من ڤيروس شلل الأطفال، عن طريق الفم مناعة قوية دون أن تنتج مرضا. وحيث ينتشر الڤيروس من فرد لآخر، فهو بذلك يكون قادرا على إنتاج مناعة لدى الجماعة. وقد تم تطوير سلالة مضعفة من ڤيروس الحمى الصفراء، تم الحصول عليها من المادة الأصلية الشرسة، بالزراعة المطولة في المزرعة النسيجية tissue culture. كما تم أيضا استخدام سلالات مضعفة من ڤيروس الحصبة، وقد أدى التطعيم بڤيروس الحصبة الألمانية إلى تقليل مخاطر التشوهات الخِلْقية congenital abnormalities التي تتكشف لدى الأطفال من أمهات مصابات بالڤيروس.

وقد تم في مجال الطب البيطري veterinary medicine بنجاح إنتاج لقاحات ضد حمى الهررة canine distemper والالتهاب الكبدي للنابيات canine hepatitis ومرض النيوكاسل (شوطة الدجاج fowl pest) عند الدجاج.

الطرق الوتيرية (الروتينية) Routine Procedures

يجب أن يعتمد تحديد العوامل المحددة، لانتخاب طرق التحصين لعشيرة معينة، على الظروف البيئية المحلية، وعلى الاعتبارات الوبائية epidemiological. ففي بريطانيا، يحصن الطفل أثناء السنة الأولى من عمره، بلقاح يحتوي على السموم المضعفة (توكسويدات) الدفتيريا والتيتانوس في توليفة combination مع المعلق المقتول لكائنات السعال الديكي (بورتيديللا برتوسيس *Bortedella pertussis*). ويعرف هذا **باللقاح**

الثلاثي **triple vaccine** وترجع كفاءته كعامل محصن جزئيا إلى التأثير المعزز adjuvant effectمن مكون السعال الديكي . ويعطى شلل الأطفال الفمي oral poliovaccine في نفس الوقت .

وعند عمر ١٥ شهراً يعطى لقاح الغدة النكفية mumps والحصبة †measlesوالحصبة الألمانية rubella (MMR) وبذا فأنه سوف يبعد الحاجة لإعطاء لقاح الحصبة الألمانية للفتيات السلبيات مصلياً seronegative عند عمر ١٠ - ١٤ سنة . ويوضح الجدول رقم (١٧ , ٥) برنامج مواعيد التطعيم بالمملكة المتحدة .

جدول رقم (١٧ , ٥) . برنامج مواعيد المملكة المتحدة لتطعيم الأطفال .

العمر	اللقاح	ملاحظات
٢ - ٤ أشهر	دي بي تي DPT (الدفتيريا والسعال الديكي والتيتانوس) وشلل الأطفال بالفم .	يمكن حذف السعال الديكي إذا كان هناك تعارضات ٣ جرعات على فترات من ٤ أسابيع .
١٥ شهرا	إم إم آر (الغـدة النكفيـة والحصبة والحصبة الألمانية	لقاح حي .
٤ - ٥ سنوات	دي بي تي و إم إم آر (MMR, DPT).	دي بي تي على الأقل ٣ سنوات بعد أول جرعة وجرعة معززة قبل المدرسة إم إم آر إلا إذا سجل تاريخ إم إم آر للتطعيم به تعارضات .
١٠-١٤سنة	الحصبة الألمانية (Rubella).	للفتيات السلبيات مصليًا فقط (يمكن الاستغناء عنه عند استخدام لقاح MMR) .
	بي سي جي BCG	ليس قبل ثلاثة أسابيع بعد لقاح الحصبة الألمانية للأطفال السالبين للسل أو المخالطين عند أي عمر .
١٥-١٨سنة	التيتانيوس وشلل الأطفال بالفم	جرعة تعزيز بعد سن المدرسة

أما في الولايات المتحدة الأمريكية، فتشمل التوصيات الرسمية للتحصين وقت الطفولة ثلاث جرعات ابتدائية من لقاح الدفتيريا/ التيتانوس/ السعال الديكي ولقاح شلل الأطفال بالفم عند فترات من ٤ - ٦ أسابيع، بدءا من عمر ٢ إلى ٣ شهور. وتعطى جرعة تعزيز بعد استكمال سنة واحدة من المقرر الابتدائي.

ولا يجب أن تعطى اللقاحات الحية للأفراد الذين تكون قدرتهم على الاستجابة للإصابة مختزلة، مثلما هو عقب العلاج بالإشعاع radiotherapy أو العقاقير المثبطة مناعيا immunosuppressive drugs أو الإسترويدات stroids أو للمرضى الذين لديهم حالات نقص مناعي immunodeficiency. فإذا كان الفرد لديه من سابق تفاعل موضعي أو عام ضد لقاح ما، فإنه يوجد خطر، ربما في تفاعلات أكثر شدة عند إعطائه الجرعة التالية. وللتفاصيل الكاملة عن برامج التطعيم الجارية وتعارضاتها، فعلى القارئ الاطلاع على الطبعة الحديثة، من موضح التكوينات القومي البريطاني *British National Formulary*.

توقيت التطعيمات Timing of vaccinations

عند مولد الطفل يكون مستوى الجلوبيولين المناعي (IgG) لدى الأم هو نفس المستوى لدى الطفل، والذي يمده بالوقاية ضد السموم البكتيرية. وببلوغ ٢ - ٣ أشهر يصبح المستوى أقل من نصف ما كان عليه وقت الولادة، ومن ثم فإن الطفل يبدأ في إنتاج IgG الخاص به. ويوجد IgM المنتج بواسطة الطفل (لا يمر شيء عن طريق المشيمة) قبل الميلاد ويصل تقريبا لمستويات البالغين بنهاية السنة الأولى. وعلى النقيض فإن Ig A يرتفع فقط تدريجيا، ليصل قرب مستوياته لدى البالغين بعد عمر ١٤ سنة. ويمكن للطفل حديث الولادة أن ينتج الجسم المضاد لبعض الأنتيجينات، مثل التوكسويدات، وڤيروس شلل الأطفال المثبط وڤيروس شلل الأطفال المضعف، ولكن ليس ضد لقاح السعال الديكي الذي يفشل في إعطاء استجابة واقية، وربما تنتج عنه استجابة معطوبة للقاح الذي يعطى مؤخرا. ويمكن أيضا للجسم المضاد الأموي maternal antibody أن ينتج عنه استجابة معطوبة ضد التطعيم مثل: وجود IgG أموية كافية ضد أنتيجينات الحصبة، التي تثابر لدى الطفل حتى نهاية السنة الأولى، والتي تتداخل مع الاستجابة ضد اللقاح. إن إعطاء اللقاح بواسطة الطريق التنفسي تُجنِّب هذه التعقيدات. وقد تم

تطوير سلالات جديدة من لقاح الحصبة، والتي إذا أعطيت بجرعات مناسبة، حتى بعد ٦ أشهر من العمر، فإنها تتجنب التأثير المثبط للجسم المضاد الأموي. ويستجيب الأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنتين بضعف لعديدات التسكر البكتيرية، مثل تلك الموجودة في هيموفيلاس إنفلونزي *Haemophilus influenzae* نوع ب (B) والكرويات السحائية meningiococci مجموعة ب (B) والأنواع المصلية serotypes لستربتروكوكاس نيمو نيبي *Streptococcus pneumoniae*.

ظروف خاصة Special Circumstances

يمكن أن يعطى التحصين الواقي في مواقف، يكون فيها هناك خطر معين مثل إعطائه لجنين مرتبط بالحصبة الألمانية أثناء الحمل، أو مخاطر العدوى من السفر للخارج، أو من مخاطر الوظيفة التي يمكن أن يكتسب منها إصابات معينة. ويبين الجدول رقم (١٨ , ٥). المواقف التي عندها قد تطبق مثل طرق التحصين هذه.

التحصين ضد الحصبة الألمانية Immunization against rubella

يجب أن تحصن كل الفتيات السالبات مصليا قبل البلوغ puberty مباشرة بالفيروس الحي المضعف. ويجنب هذا خطر اكتسابهن المرض لاحقا، عندما يكن حوامل، حيث إن الحصبة الألمانية أثناء الحمل قد تؤدي إلى تشوهات malformations في الجنين.

الجدول رقم (١٨ , ٥). المرض الذي يمكن أن يعطى فيه التحصين الواقي في ظروف خاصة.

المخاطر على الجنين	المخاطر المرتبطة بالمهنة أو ظروف خاصة
الحصبة الألمانية	الجمرة الخبيثة
	الإنفلونزا
المخاطر على المسافرين	الغدة النكفية
الحمى المعوية	الطاعون
الحمى الصفراء	حمى كيو
الكوليرا	السعار

الجدري	تيولاريميا (الطاعون) Tularemia التيفوس الالتهاب الكبدي أ، ب (تحصين سالب)

وقد تتعرض المدرسات، وهيئات دور الحضانة، والممرضات والأطباء الذين يرعون الأطفال في المستشفيات والعيادات الطبية إلى الحصبة الألمانية، والهيئات العاملة في عيادات متابعة الحمل antenatal clinics قد يكتسبون الإصابة ويمررونها لمترددات في الأطوار الأولى من الحمل. ويجب أن يقدم لهذه المجموعات تطعيم الحصبة الألمانية، إذا كانت الاختبارات المصلية الأولية سالبة. ومع ذلك، فكما أنه لا يجب إعطاء لقاح أثناء الحمل، فإنه يجب أن يؤخذ تأكيد من السيدات التابعات، لهذه المجموعة، بأنهن لسن حوامل، وأنهن يجب أن يأخذن احتياطات لمنع الحمل لمدة لا تقل عن شهرين بعد أخذهن اللقاح.

تطعيم المسافرين Immunization of travellers

يتعرض المسافرون لمخاطر العدوى، التي تتباين من دولة لدولة. وتوجد تنظيمات قومية وعالمية تجعل التطعيم ضد الحمى الصفراء والكوليرا والجدري إجبارية قانونيًا statutory للأشخاص المسافرين إلى أو من أقطار، حيث تكون الأمراض فيها متوطنة endemic، أو حيث يكون الوباء epidemic قد ظهر حديثًا. وحيث إن التنظيمات عرضة للتغيير، فإن المسافر الذي يزور أي دولة حيث يكون قد حدث فيها مرض في السنوات الأخيرة، يجب أن يستفسر من سفارته عن شهادات التطعيم الضرورية، إذا كان هناك ماينصح به.

ويجب أن ينصح المسافر بأن يبحث عن التحصين ضد أمراض أخرى، يمكن أن يصادفها (الجدول رقم ١٨ , ٥). وقد لا يخشى المسافرون من أن شلل الأطفال والدفتيريا والتيتانوس، لا تزال أخطارا معنوية في بعض الدول. وطلاب الطب الذين يتطوعون للعمل في الدول النامية، يجب أن يضعوا نصب أعينهم المخاطر المهنية النوعية، وأنه لا يزال حتى الآن من الممكن التحصين الصناعي السالب، ضد أمراض

معدية وضد الالتهاب الكبدي (أ)، ولكن يمكن الحصول على وقاية سالبة فعالة قصيرة الأمد (حتى ٦ شهور) تكتسب بحقنة من الجلوبيولين المناعي البشرى المجَّمع pooled.
وتسري فعالية شهادات التطعيم الدولية بالحمى للصفراء لنحو ١٠ سنوات، وتصبح صالحة بعد أيام عقب التطعيم الابتدائي. وعلى النقيض، فإن شهادات التطعيم ضد الكوليرا تكون صالحة لمدة ٦ أشهر فقط. ولا تصبح صالحة بعد التطعيم إلا بستة أيام.
ويجب تطعيم كل الأطفال غير المحصنين، ممن هم فوق ١٠-١٢ سنة والذين سيذهبون للمناطق الاستوائية ضد الحصبة.

المخاطر المهنية Occupational hazards

إن التحصين ضد الإصابات المختلفة التي ذكرت أعلاه، وأيضا ضد الالتهاب الكبدي ب والغدة النكفية وحمى كيو والطاعون وتيولاريميا والتيفوس، يمكن أن يقدم للعاملين بالمعامل وآخرين ممن هم في خطر نوعي.

وفي ضوء نجاح برنامج منظمة الصحة العالمية لاستئصال الجدري، فإن التحصين ضد الجدري، لم يعد مطلوبا بالمرة على الصورة الوتيرية.

ومتاح الجلوبيولين المناعي ضد الالتهاب الكبدي ب بعيار عال، من أجل الوقاية السالبة المؤقتة للعاملين بالعيادات، والمعامل الذين يتعرضون لاختراق الجلد تحت ظروف مرتبطة باحتمال نقل ڤيروس الالتهاب الكبدي ب؛ كما أن التحصين من أجل الوقاية prophylactic متاح الآن باستخدام الأنتيجينات المخلقة، أو تلك المحضرة بواسطة تقنيات ح ن د معاود الارتباط (ص٣١٢-٣١٣).

ويوصى بلقاح الجمرة الخبيثة لهؤلاء الذين يتداولون حوافر وعظام الحيوانات، إلخ. وبالمثل فقدتمت ممارسة التطعيم ضد أمراض البروسيللا brucellosis والليبتوسبايرا liptospirosis لدى الإنسان، لكن القيمة الوقائية للقاحات المتاحة لم تتأسس بعد ضد هذين الخطرين المهنيين.

ملاحظات على لقاحات خاصة Notes on special vaccines

الحمى المعوية Enteric fever

يعطي لقاح «تاب» TAB وقاية مفيدة ضد حمى التيفويد، ولكن قيمته الوقائية ضد حميات الباراتيفويد paratyphoid لم تثبت بعد. وينصح السياح ورجال الأعمال وغيرهم، الذين يسافرون من دول في جنوب وغرب أوروبا، ومن أمريكا الشمالية إلى دول البحر المتوسط وأفريقيا وآسيا وأمريكا اللاتينية بأن يُحَصَّنوا. ويكون ذلك إجبارياً لأفراد أغلب القوات المسلحة. وتحذف مكونات الباراتيفويد من لقاح التيفويد، ويكون ذلك أقل ترجيحا لإعطاء التفاعلات الموضعية والجهازية، التي تكون عادية جدا مع لقاح «تاب».

لقاح الحمى الصفراء Yellow fever vaccine

يعطى تحضير من الڤيروس الحي المضعف، بواسطة الحقن وجرعة واحدة تزود بالمناعة لمدة ١٠ سنوات.

لقاح الكوليرا Cholera vaccine

وهذا اللقاح عبارة عن مستحضر مقتول من واويات الكوليرا cholera vibrios. وتعطى حقنتان تحت الجلد مع فاصل من نحو ٤ - ٦ أسابيع درجة من الحماية ضد فيبريوكوليري *Vibrio cholerae* وڤيبريوإلتور *V. eltor* والتي تكون لسوء الحظ مؤقتة transient فقط. ويجب تحذير المرضى المسافرين إلى دولة، توجد بها الكوليرا من المخاطر حتى بعد التطعيم.

الالتهاب السحائي Meningitis

يوصى بلقاح عديد التسكر المنينجوكوكي للمسافرين لحزام الالتهاب السحائي، في أفريقيا ونيودلهي ونيبال.

الإنفلونزا Influenza

إن اللقاحات المحتوية على فيروسات إنفلونزا أ، ب المثبطة بالفورمالين متاحة، لكن هذه تكون فعالة فقط ضد مدى محدود من المتباينات variants الأنتيچينية للڤيروس. وحيث يعود تفشي outbreaks المرض إلى العديد من سلالات الڤيروس، والتي يكون أغلبها غير معروف، فإنها نادرا ما تستخدم روتينيا. وعند حدوث وباء ضخم بسبب سلالة واحدة من الڤيروس، فإن برنامجا للتحصين على نطاق واسع، من المرجح أن يعطي درجة كبيرة من الحماية للمجتمع، اعتمادا على أنه لن يحدث تغير أنتيچيني غير متوقع من الڤيروس المسبب. وإنه من الضروري أن أي لقاح، يستخدم في وقت تفشي المرض، يجب أن يحتوي على مكونات H (الملزن الدموي) و N (نيورا مينيديز) للسلالة السائدة. وقياسا على هذه الحالة، فإنه يمكن أن يعطى اللقاح لهؤلاء الذين على خطر خاص، مثل الناس المسنين، الذين يقيمون في دور الإيواء وأيضا للأطباء والممرضات.

ولقد تم تطوير لقاح تحت الوحدة subunit للإنفلونزا، تمت فيه معاملة ڤيروس الإنفلونزا بمنظف detergent ليبرز المكونات السطحية ذات المعنى الأنتيچيني الأعظم (انظر أيضا ص٣١٣).

لقاحات السعار Rabies vaccines

يوجد الآن لقاح منتج من خلايا بشرية ثنائية المجموعة الصبغية diploid cell vaccine ويمكن أن يعطى لحماية الأفراد الذين هم في خطر ومنهم: الذين يتناولون الحيوانات، والجراحون البيطريون، وهؤلاء العاملون مع الحيوانات التي تحت الحجر البيطري quarantined animals. وتتضمن معاملة ما بعد التعرض مقرراً من الحقن injections عند اليوم: صفر، ٣، ٧، ١٤، ٣٠، ٩٠ ولكن يمكن ألا تستمر، إذا ثبت أن المريض ليس في خطر. أما في حالات التعرض الشديد، فقد ينصح أيضاً بالتحصين السالب بالمصل المضاد للسعار.

الطاعون والتيفوس (المنقول بالقمل)

Plague and typhus (louse borne)

توجد اللقاحات متوافرة للاستخدام في حالة حدوث تفجر، وهي ذات قيمة، لوقاية أفراد الخدمات الطبية.

اللقاحات ذاتية التولد Autogenous vaccines

في وقت ما كان يعد تقدمًا معاملة المرضى، الذين يعانون من إصابات مزمنة، خاصة تلك المعاملات المتعلقة بالجلد والقناة التنفسية العليا، بلقاحات محضرة من كائنات عزلت من الجروح. وقد ندرت المحاولات الإكلينيكية ويندر الآن عمل اللقاحات ذاتية التولد.

التحصين السالب Passive immunization

يمكن اكتساب المناعة السالبة ضد بعض الأمراض بحقن أجسام مضادة نوعية، يحصل عليها من مصل مريض في دور النقاهة convalescent patient أو من حيوان سبق تحصينه. وقد تساعد تلك الأجسام المضادة الدوارة الإضافية، التي تضاف لتلك التي قد تكون نتجت طبيعياً، في بتر curtail الإصابة، أو في معادلة سم وبذا تخفف المرض. وللتحصين السالب مساوئه، إذ أنه يمد فقط بوقاية مؤقتة temporary وإذا ما استخدم مصل حيواني، فإنه يكون عرضة لإثارة تفاعلات فرط الحساسية، التي تتراوح بين المضايقة البسيطة minor upset و فرط الحساسية anaphylaxis الشديدة.

وعمليا، فقد تم استغلال التحصين السالب بفعالية شديدة في الحماية prophylaxis أو لعلاج الأمراض التي تسببها البكتيريا، التي تنتج سموما خارجية exotoxins، مثل الدفتيريا والتسمم البوتشيولى botulism والكزاز (التيتانوس) والغنغرينا الغازية gas gangrene. وقد تم تحضير أمصال مضادة ضد البكتيريا الأخرى: فقد أصبحت الأمصال المضادة للنيموكوكساي antipneumococcal sera متاحة فقط قبل استخدام السلفوناميدات sulphonamides مباشرة، والتي أثبتت أنها أكثر فعالية، وأقل خطورة وأرخص. أما اليوم، فإنه فيما عدا الأمصال ضد السموم antitoxic، فقد أصبح

استخدام الأمصال المضادة محدودا. وقد يصبح التحصين السالب أكثر فائدة في المستقبل، خاصة للمنع prevention أو لعلاج الحالات التي ليس متاحا لها علاج فعال بالمضاد الحيوي. وتشمل الأمراض المعدية، التي يمكن فيها استخدام الجلوبيولين المناعي في الوقاية من الالتهاب الكبدي أ و ب والحصبة الألمانية وڤاريسيللا زوستر والتيتانوس والسعار. وتعتبر كمية الجسم المضادة المطلوبة صغيرة نسبيا، وتحضر عادة بالترسيب بالكحول للمصل المناسب، أو المصل المجمّع pooled. وتبقى الحماية المستمدة بالحقن في العضل لهذه التحضيرات بين ٣ و ٦ أشهر، ويجب أن تعطى قبل التعرض، أو على الأقل مبكرا في فترة الحضانة. وقد تم علاج البكتيريا الشديدة، في الدم septicaemia لدى المرضى بنجاح بجرعات كبيرة من الجلوبيولين المناعي البشري، الذي أعطي في الوريد. وقد تم بموجبه مزيد من المجهود، لتحسين هذا الشكل من العلاج، وتعريف الأنتيچينات البكتيرية الواقية، ومن ثم يمكن انتخاب الأمصال المضادة المناسبة.

التحصين السالب: الأم للجنين Passive immunization: mother to fetus

يحتوي لبن المرأة على عدد من العوامل، التي لها تأثيرات في العوامل الميكروبية، التي تشجع فلورا الأمعاء المرغوبة وتثبط الأخرى. وتشمل المثبطات الإنزيم المحلل lysozyme ولاكتوفيرين lactoferrin والإنترفيرون. و IgA الذي يوجد نحو ٨٠٪ منه إفرازيا، في تركيز عال في لبن السرسوب colostrum - نحو ٦٠٠ مجم/ اليوم الأول لكنه يهبط إلى أقل من ١٠٠ مجم/ يوم عند اليوم الرابع. ويوجد أيضا Ig G و Ig M بمعدل ٨٠ , ١٢٥ مجم/ اليوم على الترتيب، ولكنهما يتناقصان بشدة عند اليوم الرابع. وقد بينت هذه الأجسام المناعية أنها تحتوي على أجسام مضادة ضد البكتيريا والفيروسات المُمْرضة للأمعاء. ويمكن تغذية الأطفال ناقصي الوزن لدى الولادة، والذين لا تستطيع أمهاتهم أن تنتج لبن السرسوب، بالجلوبيولين المناعي Ig A و Ig G المشتقين من المصل البشري.

التفاعلات وموانع الاستخدام Reactions and contraindication

عموما، يجب أن يؤجل postponed التحصين بأي لقاح، إذا كان المريض غير جيد الصحة مؤقتاً. وإذا كان يجب أن يعطى أكثر من لقاح حي، فإنه يجب إعطاؤها

على فترات لا تقل عن ٣ أسابيع بينها . ولا يجب أن تعطى اللقاحات الحية للمرضى الذين تكون دفاعاتهم متسامحة compromised بوجود مرض سرطاني malignant أو المرض المزمن الشديد، أو النقص المناعي immunodeficiency ؛ ويشمل ذلك هؤلاء الذين يعالجون بالأستيرويد steroid و بالعلاج السام للخلايا . ولا يجب أن تعطى اللقاحات الڤيروسية الحية، وبخاصة لقاح الحصبة الألمانية، أثناء الحمل .

ويجب أن تسأل المرضى، عما إذا كانوا قد تفاعلوا عكسيا adversily للقاح ما ويجب أن يؤخذ هذا التاريخ في الحساب قبل إعطاء اللقاح مرة ثانية . ويكون ذا أهمية خاصة، فيما يتعلق بلقاح السعال الديكي، و في حالات التفاعلات ضد التحصين السالب بالأمصال المضادة غير المناظرة heterologous عندما قد يكون هناك خطر من تفاعل فرط حساسية خطير .

ويعتبر الاحمرار والانتفاخ عند موقع الحقن تفاعلات عامة ضئيلة . وكذا، فإن الحمى والصداع والتعب لمدة يوم، أو نحوه التي تحدث لدى بعض الناس، خاصة بعد اللقاحات المحتوية على سم داخلي مثل« تاب TAB» أو بعد سلسلة مطولة من جرعات لقاح الكوليرا . ويميل البالغون المحصنون للتفاعل بشدة عند التحصين للدفتيريا . وأن الأطفال الذين لهم تاريخ أو من عائلة لها تاريخ للتهيج المخي cerebral irritation للأطفال حديثي الولادة أو ميلاً للتشنج convulsions أو الصرع epilpsy أو سابقة تفاعل مع لقاح السعال الديكي يجب عدم إعطائهم مكون السعال الديكي للقاح الثلاثي ولكن يجب إعطائهم فقط توكسويدات الدفتيريا والتيتانوس .

مراجع مختارة

Ada G L 1981 Controlling influenza epidemics. Immunology Today 2 : 219.

Bell R, Torrigiani G (eds) 1984 New approaches to vaccine development. World Health Organization Schwabe, Basel.

Blackwell C C, Weir D M 1981 Principles of infection and immunity in patient care, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Bloom B, Oldstone M B A 1991 Immunity to infection. Current Opinion in Immunology 3 : 453.

Brook M G, Mc Ghee M F 1991 A guide to infectious deseases. Radcliffe Medical Press, Oxford.

Coleman, R M, Lombard M F, Sicard R E 1992 Acquired immune deficiency syndrome. Fundamental immunology, 2nd edn. W M C Brown, Dubuque

Frank M M 1989 Evasion strategies of microorganisms. Progress in Immunology 7 : 194.

Ken-ichi A, Lee F, Miyajima A, Shoichiro M, Yokota T 1990 Cytokines : coordinators of immune and inflammatory responses. Annual Review of Biochemistry 59 : 783.

Langer R 1990 New methods of drug delivery. Science 249:1527.

Mc Adam K P W (ed) 1989 New strategies in parasitology. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Mandell G L. Dauglas R G, Bennett J E (eds) 1990 Principles and practice of infectious diseases, 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Mastechy J 1987 The common mucosal immune system and strategies for induction of immune responses in external secretions. Journal of Clinical Immunology 7 :265.

Mimms C A 1982 The pathogenesis of infectious disease, 2nd edn. Academic Press, New York and London.

Mims C A White D A 1984 Viral pathogenesis and immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Playfair J H L (ed) 1990 Immunity to infection. Current Opinion in Immunology 2 : 345

Roitt I M 1991 Essential immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Rosenberg Z F et al 1990 HIV and the immune system. Immunology Today 11 :176.

Scott P, Kaufmann S H E 1991 The role of T-cell subsets and cytokines in the regulation of infection. Immunology Today 12 : 346 - 348.

Stites D P, Terr A I (eds) 1991 Basic and clinical immunology. Appleton and lange, Norwalk, Conn.

الفصل السادس

علم الدم المناعي
Immunohaematology

● الأهداف ● مجموعات الدم ● عدم التوافق لريزاس ● استجابة الأم للأنتيجينات الجنينية الأخرى ● نظم مجموعة الدم الأخرى ● أنتيجينات خلايا الدم البيضاء والصفائح ● مجموعات الدم ا ب صفر، الحالة الإفرازية والاستعداد للإصابة ● مراجع مختارة.

الأهداف

عند استكمال هذا الفصل، يجب أن يتمكن القارئ من : -

١ - أن يرسم جدولاً لجهاز مجموعة الدم أ ب صفر (A B O) مبينا الأنتيچينات والملزنات الدموية المناظرة isohaemagglutinin الموجوودة في المجموعات أ و ب وصفر و أ ب.

٢ - يعرف المانح العام

٣ - يصف ظاهرة عدم التوافق لريزاس Rhesus incompatibility وكيف يمكن إبطال abrogated العواقب.

٤ - يصف اختبار مضاد الجلوبيولين.

٥ - يضع إطارا لعواقب عدم التوافق في نقل خلايا الدم البيضاء.

٦ - يعطي مثالا لموقف يمكن فيه نقل الصفائح الدموية.

٧ - أن يعطي إطارا للعلاقة بين مجموعة الدم وحالة الإفراز والاستعداد للإصابة .

إن المعرفة بمجموعات الدم لدى الإنسان والحيوانات ، كانت وثيقة الصلة مع التطور في علم المناعة . فقد لوحظت الفروق بين خلايا الدم الحمراء للحيوانات ، لأول مرة عند الماعز مبكرا في عام ١٩٠٠م عندما حصن إيرليش Ehrlich ومورجينروث Morgenroth ذكر ماعز قويًا بواسطة لتر تقريباً من الدم ، تم الحصول عليه من ثلاثة مواعز أخرى . وقد حلل المصل الذي حصلا عليه من الماعز المحصن خلايا كل المواعز التسعة المختبرة عدا واحدة . ومع ذلك ، فقد كانت أهم النتائج بالنسبة لإيرليش أن خلايا الماعز المحصنة نفسها لم تتأثر كلية . وقد أثبت هذا - بالنسبة له - أن الحيوان لا يكون أجساما مضادة للذات autoantibodies ضد أنسجته الخاصة به ، والتي تحطم ذاته . وقد ترك ذلك لكارل لاند شتاينر Karl Landsteiner ، الذي وجد نفس الملاحظات علـــى البشر ، ليحصل على الدراسة المفصلة ، لهذه الاختلافات الأنتيجينية . وقد كان أهم عمل للاندشتاينر عن المحددات المناعية للنوعيه الأنتيجينية نابعا من هذه الفترة ، ولا يزال ساريا حتى الآن كقيمة أساسية لمعرفتنا عن الأنتيچينات (الفصل الثالث) .

وقد أدت الدراسات المصلية على مجموعة الدم إلى تطوير تقنيات عديدة متنوعة ، لها تطبيقات واسعة في المشكلات المناعية من خارج هذا المجال . وأشهرها اختبار مضاد الجلوبيولين antiglobulin test الذي حور بواسطة كومبس Coombs وشركاه ، وبالوسائل التي تحققت بها تقدمات ضخمة في العديد من فروع علم المناعة . إن دراسة نشوء أجسام مضادة لمجموعة الدم في المصل ، قد ألقت الضوء على الآليات ، التي تعمل على تكوين الأجسام المضادة الطبيعية . وبعيدا عن هذه المساهمات لفهم المشكلات المناعية ، فإن للمعلومات عن مجموعات الدم تطبيقات مهمة في الوراثة ، وفي دراسات الطب الشرعي forensic.

وكما لوحظ في الفصل الخامس (ص٢٣٧) ، فإنه يبدو أن موقف مجموعة الدم ، يكون مرتبطا بالاستعداد للإصابة ، مثل الكوليرا (مجموعة الدم صفر [O]) ، والســيلان gonorrhoea (مجموعة الدم ب [B]) ، وإصابات إيشيريشيا كولاي للقناة البولية (مجموعات أ [A] ، أب [A B] وليس من الواضح أسباب هذه الارتباطات ، ولكنها قد تكون لها علاقة بالتفاعلات التقاطعية cross - reactions بين ملزنات خلايا

الدم الحمراء المناظرة isohaemmoagglutinins أو الأجسام المضادة المناظرة Isoantibodies (انظر أدناه) وأنتيچينات الجدار الخلوي لمختلف الكائنات الدقيقة. وقد تقوم مثل هذه الأجسام الطبيعية بمنع blocking اتصال البكتيرة بالخلية الهدف (انظر أيضا ص ٣٤٤).

مجموعات الدم Blood Groups

أنتيچينات أ ب صفر والأجسام المضادة المناظرة ABO antigens and isoantibodies

تم وصف نظام مجموعة الدم أ ب صفر كنتيجة لبيان لاندشتاينر، لوجود أربع مجموعات محددة distinct لتفاعلات التلزن agglutination بين مجموعات دم البشر، وبين المصل العادي للبشر. وتعود اختلافات التلزن لوجود، أو لغياب المحددتين الأنتيجينيـــــتين antigenic determinants أ و ب (A and B) على سطح خلية الدم الحمراء. إن التوافق combinations التي تنتج عن ذلك هي : -

١ - وجود المحدد أ في غياب ب - مجموعة الخلايا أ.
٢ - وجود المحدد ب في غياب أ - مجموعة خلايا ب.
٣ - وجود كل من المحددين أ، ب - مجموعة خلايا أ ب.
٤ - غياب كلا المحددين أ، ب - مجموعة خلايا صفر.

وتحتوي الأمصال من الأفراد أيضا على أجسام مضادة، تستطيع أن تتفاعل مع، وأن تلزن في تركيز كاف، خلايا الأفراد الآخرين من مجموعات الدم المختلفة.

وتتكـون هـذه الأجسـام المضادة الطبيعيـة natural أو **الأجسـام المضادة المناظرة. isoantibodies** في وقت قصير بعد الميلاد، ويبدو أنها قد استحثت بالمحددات الأنتيچينية أ و ب الموجودة على الفلورا البكتيرية العادية للمعي. والأنتيچينات، التي لها نوعية مجموعة الدم واسعة الانتشار في الطبيعة.

وبالأخذ في الاعتبار لظاهرة التحمل tolerance المناعي، ومن حقيقة أن الفرد يكون متحملا لأنتيجينات الذات (الفصل التاسع)، فإنه يمكن رؤية الفرد على أنه سوف يستجيب فقط للأنتيجين، الذي لا يكون متحملا له فعلا. وبذا فإن فردا خلاياه من مجموعة دم أ سوف يكون متحملا للمحدد أ، وبناء عليه، فإنه سوف يستجيب

فقط ضد المحدد ب الموجود على فلورا المعى. ونفس المعنى صحيح بالنسبة للأفراد، الذين مجموعة دمهم ب حيث يمكنهم أن يستجيبوا فقط ضد المحدد أ.

ومن ثم، فإن الأفراد الذين تكون مجموعة دمهم أ سوف تكون لديهم أجسام مضادة مناظرة نوعية لمجموعة الدم ب، أي أجسام مضادة ضد ب anti - B antibodies ، وأن الأفراد الذين تكون مجموعة دمهم ب سوف تكون لديهم بنفس الطريقة أجسام مضادة مناظرة من أ anti - A isoantibodies. أما الأفراد الذين مجموعة دمهم صفر، والذين لا يكون جهازهم المناعي قد نشأ فيه تحمل tolerance سواء ضد أنتيچينات أ أو ب، فإنهم، كما هو متوقع، سوف يكون لديهم كل من مضادات أ، ب ضد مناظرات التلزنisoagglutinins .anti A and anti B.

وتوجد أنتيچينات مجموعة الدم أ و ب ليس فقط على الخلايا الحمراء، ولكنها واسعة التوزيع أيضا في الأنسجة، فيما عدا الجهاز العصبي المركزي. كما أن نحو أقل من ٨٠٪ من الأفراد لديهم أيضا أنتيجينات (مناظرة لمجموعة دمهم) في سوائل الأنسجة والإفرازات (ماعدا سائل المخ والحبل والشوكي C S F). وقد بينت الدراسات الكيميائية على هذه الأنتيجينات المتحصل عليها، بكمية من سائل الكيس المبيضي ovarian cyst fluid أنها عبارة عن بروتينات سكرية glycoproteins وأن الاختلاف بين مواد أ، ب إنما يكون محددا بطبيعة سكر مفرد، مرتبطا بالسكر الطرفي من سلسلة البروتين السكرى. ويفرز الأفراد الذين مجموعتهم صفر (0) سكرا بروتينيا (مادة – ح H - substance) التي هي عبارة عن مادة تركيب السلسلة الأساسية، التي تشتق منها مواد أ و ب وذلك بإضافة السكريات الإضافية.

نقل الدم على ضوء علاقته بمجموعات أ ب صفر

Blood transfusion in relation to ABO groups

إن نقل الدم لفرد بخلايا دم من فرد، مجموعة دمه مختلفة ينتج عند تعريض الخلايا المنقولة transfused لمناظر التلزن isoagglutinin – مضادة – أ أو مضادة – ب فيما عدا حالة خلايا المجموعة صفر، التي لا تحمل أنتيچين أ ولا أنتيچين – ب، فإن الخلايا سوف تتحطم مع إنتاج فقر هيموجلوبين الدم haemoglobinaemia في البول

haemaglobinuaria.وعلى الرغم من أنه من الواضح أن أفضل إعطاء دم، إنما يكون فقط من نفس مجموعة المستقبل recipient فإنه في حالات الطوارئ emergency يمكن إعطائه خلايا مجموعة دم صفر. وبالرغم من أن بلازما الفرد الذي مجموعته صفر (ويطلق عليه في بعض الأحيان المانح العام universal donor) تحتوي مناظرات التلزن مضادة - أ ومضادة - ب، إلا أن هذه تتخفف diluted ببلازما المستقبل (يجب تخفيف لتر pint الدم إلى نحو ١ إلى ١٢) من أجل الحصول فقط على تأثير، لا يذكر عند إعطاء كميات كبيرة من الدم.

ولا يستطيع أفراد مجموعة صفر الذين يحتوى مصلهم على مضادة - أ ومضادة - ب من مناظرات التلزن قبول أي مجموعة دم عدا مجموعتهم. وحيث إن أي فرد من مجموعة أب لا يمتلك لا مضادة - أ ولا مضادة - ب من الأجسام المضادة المناظرة، لذا فإنه يمكنه أن يقبل دما من أي من المجموعات الأربع ولهذا فإنه يسمى المستقبل العام universal recipient.

وهذا المخطط الثابت نسبيا، يعد لسوء الحظ معقدا قليلا بوجود عدد من تحت مجموعات أ A subgroups (من المحتمل كلها خمسة) ومع ذلك، فإن أ ١ , أ٢ هما المهمتان من وجهة نظر نقل الدم. ومبين تكرار حدوث مجموعات أ ب صفر المختلفة لدى الأفراد البيض في الجدول رقم (١ , ٦).

جدول رقم (١ , ٦). توزيع مجموعات الدم لدى الأفراد البيض caucasians.

مجموعة الدم Bloodgroup	الدم المعدل Frequeney	الأجسام المضادة المناظرة Isoantibodies
صفر 0	٪ ٤٣,٥	مضادة - أ (+ مضادة أ ١) ومضادة - ب
أ١ A1	٪٣٤,٨	مضادة - ب
أ٢ A2	٪٩,٦	مضادة - ب (وأحيانا مضادة - $أ_١$)
ب B	٪ ٨,٥	مضادة - أ (+ مضادة - $أ_١$)
أ ١ب A, B	٪ ٢,٥	لا شيء
أ٢ب A2B	٪ ٠,٨	لا شيء (وأحيانا مضادة - $أ_١$)

نظام مجموعة الدم ريزاس Rhesus blood group system

يعد هذا النظام ثاني أهم نظام بعد المجموعات أ ب صفر. وتوجد أنتيجينات مجموعة دم ريزاس (آر إتش R h) Rh Blood group antigens في خلايا الدم الحمراء لدى ٨٥ ٪ من الأفراد البيض و٩٤ ٪ من دم السود Negroes. وأغلب أنتيچينات ريزاس شيوعا هي C,c,D,d,E,e ويبين الجدول رقم (٢ , ٦) بعض مختلف التشاركات، التي يمكن أن توجد ومعدلها لدى الأفراد البيض.

جدول رقم (٢ , ٦). تشاركات أنتيچينات ريزاس (Rh) ومعدلها لدى الأفراد البيض.

النمط الجيني genotype		المعدل
CDe / cde	٪ ٣١,٧	
CDe / CDe	٪ ١٦,٦	
CDe / cDe	٪ ١١,٥	موجبة R h
cDE / cde	٪ ١٠,٩	
cde / cde	٪ ١٥,١	سالبة Rh

ويجب أن تؤخذ مجموعة ريزاس لأي فرد في الحساب، لأغراض نقل الدم. ويعتبر من بين هذه الأنتيجينات أنتيچين D الأكثر قوة، على الرغم من أنه يمكن أن يحدث التحصين بواسطة D وفي نفس الوقت بواسطة C أو E. وقدتم وصف متباينة من D سميت "D وأن الخلايا التي تحمل هذا الأنتيچين لا تتلزن بالأمصال الروتينية المضادة لـ D (anti - D). ولأغراض نقل الدم فإن الأفراد المستقبلين الذين يحملون أنتيچين "D يعتبرون سالبين لريزاس Rh - negative، على حين أن المانحين في هذه المجموعة يعتبرون موجبين لريزاس Rh - positive.

إن نقل الإصابة بنقل الدم، قد أصبحت متزايدة الأهمية خاصة مع الانتشار على مستوى العالم لإصابات، مثل تلك المسببة بواسطة ڤيروس الأيدز HIV وڤيروسات الالتهاب الكبدي. كما قد يمكن أيضا أن ينتقل ڤيروس مضخم الخلايا

cytomegalovirus ويعتبر هذا خاصة خطيرا بالنسبة للمرضى المتسامحين مناعيا . وللإصابات الأخرى علاقة بمناطق معينة، مثل تلك التي يسود فيها الملاريا ومرض شاجاس ومرض الحمى المالطية brucellosis ومرض الليشمانيا .

تفاعلات نقل الدم Transfusion reactions

يمكن أن يكون نقل كميات كبيرة من دم مجموعات A B O غير المتوافقة قاتلا fatal على حين أن نقل الدم غير المتوافق، الذي يشمل مجموعات الدم الأخرى، يكون عادة أقل حدة. وتشمل الأعراض الإكلينيكية الحمى والقشعريرة، وألمًا عند موقع الحقن ومؤخرا صعوبة التنفس dyspnoea وانخفاض ضغط الدم hypotension وآلام المفاصل. كما قد يصاحب التفاعلات الحادة الفشل الكلوي renal failure.

ويتسبب في تفاعلات نقل الدم المحللة للدم haemolytic معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد على غشاء خلية الدم الحمراء، مع تنشيط المكمل والكاينينات. ويؤدي براديكينين bradykinin إلى خفض ضغط الدم، على حين أن خلايا الدم الحمراء المغطاة بواسطة C3b تزال بالابتلاع الخلوي، مما يؤدي إلى تحلل دموي خارج الأوعية الدموية extravascular كما تنشط أيضا آليات التجلط مؤدية إلى تخثر coagulation داخلي للأوعية intravascular .

عدم التوافق لريزاس Rhesus Incompatibility

ترجع الأهمية الإكلينيكية لمجموعات ريزاس إلى قدرة خلايا الدم الحمراء للجنين الموجب ريزاس، على تحصين الام السالبة لريزاس. ويحدث التحصين عادة عقب جرح trauma المخاض parturition وتكون نتيجته ألا تتكشف استجابة الأم المناعية، حتى **الحمل الثاني second pregnancy**. وتمر الأجسام المضادة للريزاس anti - Rh من الأم للجنين التالى عن طريق المشيمة، وتسبب تحليلا دمويًا مدمرًا لخلايا دمه الحمراء. وتعرف هذه الحالة بمرض التحلل الدموي **للمولود حديثا haemolytic disease of the newborn** أو مرض خلايا الدم الحمراء القاتل erythroblastosis fetalis ولقد وجد منذ أول وصف للمرض أن نظم مجموعة أنتيچين الدم غير نظام ريزاس، يمكن

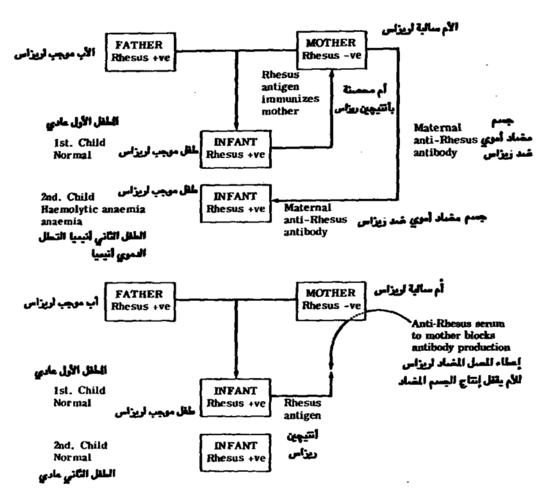
أن تكون مسؤولة عن هذه الحالة. فمثلا يمكن أحيانا تحصين أم من فصيلة صفر بالأنتيجينات الجنينية إذا كان الأب A_1 أو A_1 B أو B.

وتستلزم الطبيعة الخطيرة لمرض التحلل الدموي للطفل حديث الولادة تبديلا كاملا لدم الطفل (نقل دم تبديلي exchange transfusion) لإزالة الجسم المضاد الأموي، أما الآن فقد خفف ذلك بمناورة manoeuvre مناعية ذكية. وتعتمد هذه على ملاحظة أن محاولة التحصين بأنتيجين في وجود جسمه المضاد النوعي تميل لتثبيط تخليق جسم مضاد ضد الأنتيچين المحقون. فمن المعروف على سبيل المثال، بأنه يجب تأخير تحصين الأطفال لبضعة أشهر بعد الميلاد، كي يسمح لمستويات الجسم المضاد الأموي بالهبوط.

ويمكن أن يكبح تماما تحصين الريزاس، إذا أعطي الجلوبيولين المناعي عالي التركيز المضاد للريـــزاس anti - Rh خلال ٧٢ ساعة بعد تعرض الأم لخلايا موجبة الريزاس. وفي حالة التعرف إلى عدم توافق للريزاس، فإنه في ضوء الخبرة الراهنة، يعطى جرعة صغيرة من الجسم المضاد ضد الريزاس للأمهات السالبات للريزاس بعد ٣ أيام من وضعها لطفل موجب الريزاس. ويبدو أن الجسم المضاد يثبط الاستجابة ضد أنتيچين ريزاس، ربما يعمل انحراف diverting للخلايا التي تحمل الأنتيجين عن الأنسجة المكونة للجسم المضاد، أو ربما بتأثير التثبيط الرجعي feed back inhibition على الخلايا المكونة للجسم المضاد (الشكل رقم ١ ,٦).

الكشف عن الأجسام المضادة ضد ريزاس The detection of anti - Rh antibodies

بعد معرفة الارتباط بين مرض التحلل الدموي للطفل حديث الولادة، والتحصين ضد الريزاس، فقد أصبح من الواضح جليا أن الطريقة القياسية لبيان الجسم المضاد ضد الريزاس - بواسطة التلزن المباشر لمعلق في محلول ملحي saline suspensionمن الخلايا موجبة الريزاس بواسطة المصل - لم تعد قادرة على إظهار وجود الجسم المضاد في نصف، أو ثلثي الأمصال المختبرة. وقد وجد حل للمشكلة، وذلك بواسطة إحلال محلول بروتيني مخفف، مثل أليبومين البقر bovine albumin محل محلول التخفيف من الملح العادي. وبذا يمكن بسهولة بيان تلزن مرئي في معظم الحالات.



شكل رقم (١ , ٦). تخطيط يبين عاقبة التحصين للأم السالبة لريزاس بواسطة أنتيجين ريزاس من طفل موجب لريزاس. يمكن حدوث منع لذلك بحقن مصل مضاد لريزاس بعد وضع الطفل الأول.

وقد أصبح شكل الجسم المضاد المسؤول عن التلزن، والذي يمكن بيانه فقط في محلول مخفف diluent من البروتين باسم الجسم المضاد **غير الكامل** incomplete على عكس الجسم المضاد النشيط في المحلول الملحي فيعرف **بالكامل** complete.

والطريقة المهمة جدًا الأخرى لبيان الأجسام المضادة غير الكاملة، هي **اختبار مضاد الجلوبين antiglobin test** لكومبس Coombs'. ويمكن تحضير مصل مضاد في الأرانب ضد الجلوبيولينات المناعية البشرية، الذي يمكن أن يستخدم ليتفاعل مع الخلايا الموجبة لريزاس المغطاة سابقا بالجسم المضاد غير الكامل. ويمكن أن يسبب الجسم المضاد الثاني التلزن ببساطة، بواسطة ربطها مع جزيئات من الجلوبيولين المناعي المربوط إلى خلايا حمراء (ص٤٢٠ والشكل رقم ٩ , ١٠).

وإحدى مزايا هذه الطريقة إمكان استخدامها للكشف عن التغطية coating لدى الكائن الحي، الذي لديه خلايا موجبة لريزاس، وذلك بواسطة كميات قليلة من الجسم المضاد. فبعد أن تكون الخلايا قد غسلت جيدا، فإنها تخلط بمصل مضاد للجلوببولين البشري، والذي سوف يسبب حدوث التلزن للخلايا مع الجلوببولين البشري المتصل بسطوحها. ويعرف هذا الشكل من الاختبار، بأنه اختبار كومبس المباشر direct Coomb's test ويستخدم شكل آخر للاختبار للكشف عن الأجسام المضادة ضد ريزاس غير الكاملة في مصل المريض، الذي عرض لأنتيچينات ريزاس. إذ تخلط ببساطة الخلايا الموجبة لريزاس، مع مصل المريض، فإذا كان الجسم المضاد ضد ريزاس موجودا، فإن الخلايا سوف تتلزن، بالإضافة اللاحقة لمصل ضد الجلوبيولين البشري. ويعرف هذا التحور باختبار كومبس غير المباشر indirect Coomb's test .

استجابة الأم للأنتيجينات الجنينية الأخرى

Maternal Responses to Other Fetal Antigens

بالإضافة للاستجابة ضد أنتيچين ريزاس، فإن الأم يمكنها أن تستجيب لمجموعة أنتيچينات الدم الأخرى. إن الأمهات اللاتي ينقصهن أنتيچين الخلية الحمراء أ أو ب واللاتي تحملن جنينا يمتلك مثل هذا الأنتيچين، فإنه من المحتمل أن يتكشف لديهن مستويات مرتفعه من مضادة - أ أو مضادة - ب للملزنات المناظرة isoagglutinins . وتعتبر مثل هذه الأمصال مفيدة لأغراض تصنيف الدم bloodtyping ، حيث إنها أمصال تحتوي على أجسام مضادة ضد الخلايا البشرية البيضاء مجموعة أ التي توجد عادة لدى النساء متعددات الحمل multiparous والذي يمكن أن يستخدم في تصنيف الخلايا البيضاء. وبالرغم من أن الحيوانات المنوية spermatozoa تحمل أنتيچينات التوافق النسيجى، إلا أنها نادرا ماتبدو قادرة على التحصين. ويحتمل أن يحدث تحصين الأم ضد الأنتيچين الجنيني عقب مرور الدم الجنيني (بنزفات دموية صغيرة) في مجرى الدم الأموي، ويحدث بغالبية أكثر مع تقدم الحمل. ويمثل الحمل عضوا مزووعا متباينا allograft محتويا على أنتيجينات عالية التوليد المناعي potentially immmunogenic من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC). وتصنع الأم كلا من الاستجابات المناعية

السائلية والوسيطة بالخلية، ضد هذه الأنتيچينات، لكن الجنين يعيش لأنه يبدو أن المشيمة تكون موقعا متميزا privileged مناعيا لا تسمح للخلايا الفعالة، أو للأجسام المضادة، أن تؤثر في التكشف الجنيني. ويبدو أن للمشيمة القدرة على امتصاص الأجسام المضادة ضد الجنين antifetal من دم الأم وأن أنتيچينـــات H - 2 K ، H - 2D من النوع الأبوي، قد وجدت في مشيمة الفأر. ويوجد دليل على أن تفاوت disparity معقد التوافق النسيجي الأعظم، يكون مرتبطا ببقاء الجنين. وتتشارك النساء مزمنات الإجهاضات abortions في أنتيچينات أكثر من مجموعة الخلايا البيضاء البشرية (HLA) مع أزواجهن عما كان متوقعا بالصدفة. ويعتقد بأن المشيمة تعد مسؤولة عن التوازن، عندما يكون هناك ميل لطرد الجنين وذلك» بالتسهيل» "facilitation" الذي يسمح ببقاء الجنين حيا طوال فترة حمله. وقد عرفت الدراسات الكيمو مناعية immunochemical على اثنين من تحت عشائر sub - populations للخلايا المغذية trophoblast على أساس التعبير عن قسم - ١ من مجموعة الخلايا البيضاء البشرية أ (HLA). وتكون الخلايا المقدمة من الخملات الزائدة extravillous من قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) على حين تكون الخلية المغذية الخملية villous trophoblast سالبة لقسم - ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، ويبدو أن الأجسام المضادة الأموية ضد الأنتيچينات الجنينية، حيث يكون الآباء غير متشابهين وراثيا، تقدم حماية للجنين. وقد استخدمت هذه النتيجة ببعض النجاح، لمنع حدوث الإجهاض المتكرر recurrent abortion حيث لا يوجد أي شذوذ واضح آخر، وذلك عن طريق تحصين الأمهات بالخلايا الليمفاوية الأبوية.

وقد وجد بروتين منظم للمكمل على غشاء الخلية المغذية سمي بروتين العامل المشارك cofactor protein ويبدو أن دوره هو تنظيم تنشيط المكمل عن طريق المسار البديل، وذلك بمنع تضخيم amplification ترسيب C 3 . وقد يؤدي عدد من المواد المصاحبة للحمل، مثل ألفافيتوبروتين alpha feto protein و ١٧ بيتا أوستراديول - 17β oestradiol ومثبط إنزيم تخليق بروستاجلاندين prostaglandin synthetase وبيتا ١ مايكروجلوبيولين β1 - microglobulin دورا في تنظيم الاستجابة المناعية في الحمل. كما وجد أيضا أن الخلايا القاتلة طبيعيا، تكون غائبة من الأطفال حديثي الولادة

neonates . ولقد أصبح واضحًا تمامًا أن درجة معينة من الغرابة foreigness قد تساعد فعلا على التناسل البشري والتوالد viviparity . فقد وجد عامل قفل IgG (IgG blocking factor) في المصل الأموي، والذي يثبط الليمفوكاينات بواسطة الخلايا الليمفاوية الأموية المحسسة ضد الأنتيچينات على الخلايا المغذية، والخلايا الليمفاوية الأبوية. وينقص النساء اللاتي تحدث لديهن إجهاضات متكررة recurrent abortions دون سبب معروف unknown aetiology عامل القفل. وقد نتج عن محاولات مبدئية، تم فيها استحثات عامل القفل بالتحصين بحقنات في الوريد infusions بخلايا دم بيضاء مجمعة نتائج مشجعة.

ويشير أحدث الأدلة لدى الحيوانات، على عامل إنتاج المستعمرة (CSF-1) colony stimulating factor المنتج موضعيا، أنه يكون مطلوبا لأجل حمل ناجح، ربما أنه يعمل بتنظيم وظيفة الخلية المغذية وخلايا منشئات الدم haemopoietic في الرحم.

نظم مجموعة الدم الأخرى Other Blood Group Systems

في عام ١٩٢٧ وصف لاندشتاينر اثنين من الأنتيچينات البشرية هما م (M) ون (N). ويمكن باستخدام أمصال مضادة ضد هذه الأنتيچينات، تقسيم الأفراد إلى ثلاثة أنواع، نصفهم لديهم نمط جيني genotype م ن، ٢٨٪، ٢٢٪ على الترتيب لديهم أنماط چينية م م أو ن ن. وقد وجد موخرا أنتيچين زيادة هو أنتيچين ص S ، وتعرف المجموعة بنظام مجموعة الدم م ن ص. وتعتبر هذه المجموعة ذات أهمية إكلينيكية محدوودة، على الرغم من أن حالات قليلة من مرض تحلل الدم في الطفل حديث الولادة قد تم تسجيلها، نتيجة عدم التوافق مع هذه الأنتيچينات.

وجدير بالملاحظة أن أنتيچين لاندشتاينر بي p يحدث تلزنا باردا cold agglutinin حيث وجدت بصفة طبيعية أجسام ملزنة باردة في نسبة كبيرة من نسبة العشرين بالمائة من الأفراد السلبيين لأنتيجين بي. ومن بين عدد نظم مجموعة الدم الموصوفة، التي تشمل لوثيران Lutheran وكيل Kell ولويس Lewis وكيد Kidd ودفي Duffy ودييجو Diego ، يجب أن يعطى ذكر خاص لنظام لويس، لأن الأجسام المضادة التي توجد طبيعيا ضد أنتيچينات لويس، تكون شائعة الوجود في المصل البشري. وهي قد تعمل

أحيانا كملزنات باردة، وقد وجد أحيانا بأنها سبب تفاعلات تحلل الدم المنقول. وتعتبر هذه الأنتيچينات فريدة في كونها ليست جزءا من تركيب خلية الدم، إنما هي أنتيچينات ذائبة، توجد في سوائل الجسم، التي تدمص على سطح خلية الدم الحمراء.

أنتيجينات خلايا الدم البيضاء والصفائح

Antigens of Blood Leucocytes and Platelets

كما سوف يناقش في فصل أنتيچينات إعادة زرع transplantation الأنتيچينات، فإن الخلايا البيضاء للدم لدى الإنسان تحمل أنتيچينات التوافق النسيجى (جزيئات H L A). إن ظهور أجسام مضادة ضد الخلايا البيضاء للمانح وأيضا ضد أنتيچينات الصفائح تعد نتيجة شائعة بعد نقل الدم. وينتج عن هذا تدمير سريع للخلايا المنقولة، على الرغم من أن التحصين يحدث بغالبية أكبر عن تحصين مضادة الخلية الحمراء، إلا أن العواقب تكون أقل خطورة.

وتقع مجموعات الخلايا البيضاء والصفائح في نوعين: تلك التي لها أنتيچينات تتشارك في عموميتها مع الخلايا الحمراء، وتلك التي لها أنتيچينات تكون مقصورة على الخلايا البيضاء والصفائح وخلايا نسيج آخر. وتعد مجموعة أنتيچينات الدم أ، ب هي الأنتيچينات التي تشاركها مع الخلايا الحمراء. أما المجموعة الأنتيچينية المهمة المقصورة على الخلايا البيضاء والصفائح، وخلايا النسيج الآخر، فهي نظام الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (H L A).

ويتسبب غالبـــا عن التفاعـــل بين الأجســام المضادة المناظرة ضـــد الخلية البيضـــــاء anti leucocyte isoantibodies والخلايا البيضاء المنقولة تفاعلات نقل دم حمية febrile ويمكن أن يرتبط حدوثها بعدد نقلات الدم المعطاة. وعلى الرغم من أن هذه التفاعلات لا تكون عادة خطيرة، إلا أنها تكون عديمة الفائدة للمرضى، الذين تكون نقلات الدم المتكررة لهم ضرورية.

ولنقل صفائح دموية طازجه ذات قيمة للمرضى، الذين يعانون من الاضطرابات النزفيـــة haemorrhagic نتيجة لنقص الصفائح الدموية thrombocytopenia ونظريا على الرغم من أن انتخاب الصفائح المتوافقة co1mbatible يكوم مستحبا، إلا أنه في

الممارسة يتم الحصول على الصفائح عادة من عدد قليل من المتبرعين، خاصة إذا كان هناك قرابة بالممنوحة له.

مجموعات الدم أ ب صفر، الحالة الإفرازية والاستعداد للإصابة

A B O Blood Groups, Secretor State and Susceptibility to Infection

كما لوحظ أعلاه أن عدم توافق أ ب صفر بين الأم والجنين يكون شرطا مسبقا لمرض التحلل الدموي للمولود الجديد، وأيضا للإجهاض التلقائي. كما سجلت ارتباطات أيضا بين مجموعة الدم ومتنوع واسع من العوامل المعدية. وبخاصة، ارتباط مجموعة الدم ب مع إصابات الأغشية المخاطية والقناة البولية، والقناة المعدمعوية والقناة التنفسية. وتفرز مواد مجموعة الدم أ ب صفر لدى نحو ٧٥ ٪ من الأفراد في سوائل الأنسجة والإفرازات الأخرى، تحت تحكم من چين سائد مستقل عن الچينات المحددة لمجموعات الدم أ ب صفر. ولبعض العشائر نسبة أعلى من غير المفرزين non-secretors، فعلى سبيل المثال يوجد في أيسلندا Iceland نحو ٥٠ ٪ من غير المفرزين. وقد بينت دراسات في معمل المؤلف، أنه يبدو أن غير المفرزين يكونون متسامحين مناعيا. وتوجد نسبة أعلى من غير المفرزين بين النساء اللاتي يعانين من إصابات راجعه recurrent في القناه البولية عنه في التعداد العام. ونفس الوضع يعد صحيحا للأفراد الذين لديهم إصابات فمية، أو مهبلية vaginal مسببة إصابات بواسطة كانديدا ألبيكانز *Candida albicans* ونيسيريا مينتجايتيدس *Neisseria meningitidis* في أسكتلنده وأيسلندا ونيجيريا الشمالية. ولم تؤسس بعد أسباب هذا الاستعداد المتزايد من غير المفرزين، لمثل هذه الإصابات في الأغشية المخاطية.

ويشير الدليل الحديث إلى أن بعض ڤيروسات الجهاز التنفسي العامة، تكون أكثر ترجيحا في إحداث المرض في المفرزين لأنتيجينات مجموعة الدم أ ب صفر، كما يبدو أن نقل ڤيروس الأيدز HIV من متبايني الجنس Heterosexual يحدث معدلاً أكبر في المفرزين. وبمعدل أقل في غير المفرزين، وتشير نتيجة حديثة أخرى إلى أن غلاف فيروس الإيدز ربما يتسكر glycosylated بواسطة إنزيم ناقل السكر glycosyl transferase لمجموعة الدم أ وأن هذا يتداخل مع قدرة الفيروس على عدوى الأفراد من مجموعات

الدم الأخرى. واحتمالية أن ذلك يعود لوجود الأجسام المضادة ضد أ anti- A antibodi'es ويبدو من المرجح بأن الفيروسات تكون لها القدرة على تنشيط الجينات الخاصة بالإنزيمات الخلوية، مثل إنزيمات ناقلات السكر التي تكون خلف هذه الظواهر.

مراجع مختارة

BOWMAN J M 1988 The Prevention of Rh immunization. Transfusion Medical Reviews 2 : 129

Huestis D W et al 1988 Practical blood transfusion. Little Brown, Boston Lewis J E , Coulam C B , Moore S B 1986 Immmunologic mechanisms in the maternal - fetal relationship. Mayo Clinic Proceedings 61 : 655

Mowbray J F et al 1985 Controlled trial of treament of recurrent abortion by immunization with paternal cells , Lancet 1 : 941

Race R R , Sanger R 1975 Blood groups in man , 6 th edn . Blackwell, Oxford Singh B , Gambel p 1982 Reproduction : protection and prevention ! Immunology Today 3 : 1

Stites D P , Terr A I (eds) 1991 Basic and clinical immunology . Appleton and lange, Norwalk, Conn.

الفصل السابع

مناعة زرع الأنسجة
The Immunology of Tissue Transplanation

● الأهداف ● نظم زراعة الأنتيجين ● آليات طرد العضو المزروع ● زرع الأعضاء الإكلينيكي ● التثبيط المناعي ● مراجع مختارة.

الأهداف

باستكمال هذا الفصل يجب أن يكون القارئ قادرا على :

١ – أن يصف، بشكل تخطيطي نظم أنتيجين إعادة الزراعة transplantation لدى الإنسان والفأر وكيف يكشف عن هذه الأنتيجينات .

٢ – تعريف المجموعة الأولى first - set والمجموعة الثانية second set لطرد النسيج المزروع graft rejection.

٣ – وصف تخطيطي لدور الخلايا الليمفاوية والجسم المضاد السائلي في طرد النسيج المزروع .

٤ – وصف مدخلين للتثبيط المناعي immunosuppression .

وتحتوي خلايا نسيج الحيوانات على تراكيب جزيئية، تكون نوعية لنوع أصل الخلية، التي إذا زرعت implanted في حيوان من نوع آخر، فإنها سوف تستحث استجابة مناعية. وتدمر هذه الاستجابة سريعا الخلايا المزروعة، ويكون لها مميزات الاستجابة المناعية الابتدائية والثانوية، كما سبق وصفه بالنسبة للأنتيجينات بصفة عامة.

وعلاوة على الأنتيجينات النوعية للنوع، فإنه توجد أيضا اختلافات بين الأفراد الأحاديين من نفس النوع، لذا فإن نقل خلايا عضو بين الأفراد، يستحث نفس التفاعل المناعي. وكلما كانت العلاقة أقرب بين فردين من نفس النوع، كان مرجحا أكثر بقاء الخلايا المزروعة. ففي حالة التوائم المتطابقة يكون البقاء مؤكدا. وفي سلالات الحيوانات داخلية التزاوج inbred خاصة الفئران، المتكشفة، بحيث تكون متطابقة، ووراثيا، لذا فإنها تستخدم على نطاق واسع في العمل التجريبي على مناعة زرع الأعضاء. ويلخص الجدول رقم (١ , ٧) المصطلحات المستخدمة في زراعة الأعضاء.

جدول رقم (١ , ٧). مصطلحات زراعة الأعضاء (المصطلحات القديمة توجد بين أقواس).

العلاقة بين المانح والمستقبل	المصطلح المطبق على العلاقة	المقطع السابق للكلمة prefix المطبق على العضو المزروع أو الأنتيجين أو الجسم المضاد
من مختلف الأنوع	مختلف وراثيا Xenogeneic (heterogeneic)	غريب/ دخيل Xeno- (hetero-)
من نفس الأنواع ولكن من تكوين وراثي مختلف من	متناظر وراثيا Allogeneic (homologous)	متناظر - Allo (homo -
من نفس السلالة داخلية التزاوج of same inbredstrain (متطابقة وراثيًا)	متماثلة وراثياsyngeneic (isogeneic) (isologous)	(iso -) متجانس/ متماثل (iso -) متماثل
نفس الفرد	Autologous	auto ذاتي

وتوجد في مجال الإنسان تقنيات جراحية surgical متاحة، لتمكن من زرع العديد من الأعضاء والأنسجة، ولكن لسوء الحظ، فإن نسبة عالية من الأعضاء المنزرعة تفشل بسبب الطرد rejection بواسطة استجابة مناعية، أو من تأثيرات جانبية تنتج عن محاولات كبح supress الاستجابة المناعية، نتيجة لسمية العقاقير، أو لتأثيرها المحبط depressive على المقاومة للإصابة.

نظم زراعة الأنتيچين Transplantation Antigen Systems

إن أول دراسات تقسيمية على الأنتيچينات المحمولة بواسطة الخلايا التي تحدد ما إذا كان النسيج المزروع سوف يطرد أم لا، قد أجريت على سلالات الفئران داخلية التزاوج inbred المعروف تكوينها الوراثي.

ولقد وجد بأن هناك العديد من الاختلافات الأنتيچينية بين الأنسجة من مختلف سلالات الفئران، وقد تم حصر عدد الأنتيچينات المنفصلة المتورطة بما يتراوح بين ١٥ إلى ٥٠٠ في تجارب مختلفة. ومع ذلك فقد وجد أنه، تماما كما هو بالنسبة للنظام الأنتيچيني للخلايا الحمراء، فإن بعض الأنتيچينات تكون قوية جدا، والبعض الآخر يكون ضعيفا جدا. ويتم التحكم في أنتيچينات زرع الأنسجة transplantation أو ما تسمى أنتيچينات التوافق النسيجي histocompatibility للفأر بواسطة موقع إتش - ٢ (H - 2) الوراثي لدى الإنسان بواسطة موقع الخلايا البيضاء أ HLA locus (انظر الفصل الثالث).

ويمكن التعرف إلى جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) وتوصيفها بواسطة التنويع (التبويب) النسيجي tissue typing. ويجرى هذا بواسطة مجموعة مجهزة panel من مختلف الأمصال المضادة وحيدة التخصصية للخلايا البيضاء البشرية مجموعـة أ monospecific HLA antisera وغالبا تكون من سيدات تميزن بالحمل المتعدد، أو باستعمال أجسام مضادة وحيدة النسيلة monoclonal التي تم تحضيرها ضد أنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ التي تزايد استعمالها.

ويجرى الاختبار على خلايا ليمفاوية من الشخص المراد تنويعها له، وذلك بتحضينها مع مختلف الأمصال المضادة والمكمل. ومن أنواع المعايرات الأخرى

استعمال الأجسام المضادة الوميضة، أو المرتبطة بالإنزيم fluorescent or enzyme- linked التي تم استخدامها أيضا.

إن الزراعات grafts بين التوائم المتطابقة identical siblings في الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ HLA تعتبر الأكثر نجاحا، ولها فرصة أعظم للبقاء عما لو كانت بين HLA - A، HLA - B، من توافق الزراعات، التي لا يلزم بالضرورة أن تكون متطابقة على المواقع الأخرى.

تصنيف الخلايا البيضاء Leucocyte grouping

تتوزع أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ HLA على اتساع في الأنسجة، لكنها غائبة من خلايا الدم الحمراء، التي تحتوي على أنتيجينات أ ب ح (ABH).

ومن حسن الحظ، فإن خلايا الدم البيضاء تحمل كلها ما يعرف بأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) وعلاوة على ذلك يمكن الاختبار عن وجود، أو غياب أنتيجينات من النظام، باستخدام اختبارات التلزن، أو سمية الخلايا cytotoxicity (ص٤٢٥) وفي الأساس فإن اختبار تلزن الخلايا البيضاء leuco - agglutination يجرى بخلايا بيضاء مفصولة عن خلايا الدم الحمراء من دم معامل بمضاد للتجلط anti coagulant. بعدئذ تستخدم أمصال مضادة نوعية ضد أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) لكى تلزن خلايا الدم البيضاء، وتقرأ الاختبارات تحت المجهر. ويجرى اختبار سمية الخلايا بمعلق نقي من خلايا الدم الليمفاوية، التي تخلط مع الأمصال المضادة لأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ في وجود المكمل، فإذا كانت الخلايا الليمفاوية تحمل الأنتيجينات المناسبة، فسوف يرتبط المصل المضاد، والذي في وجود المكمل، سوف يعطب غشاء الخلية. إن ناتج النفاذية permeability المتزايدة لغشاء الخلية، يمكن الكشف عنه عادة عن طريق أخذ صبغة إلى داخل الخلية. ويجري عادة التوافق matching بين المانح والمستقبل بالنسبة لأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) متضمنة جزيئات قسم – ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) وذلك قبل زرع الأعضاء grafting .

وعلى الرغم من التباين العظيم جدا بين بدائل alleles الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) للأفراد غير ذوي القرابة، إلا أنه مما يشجع أن نجد أن نحو ثلث الكلى من مانحين غير أقارب، تعيش لمدة عام، أو أكثر على الرغم من أن ثلثها تبين وظائف كلى عادية. وعلى الرغم من أن هذا النجاح الجزئي لابد أن يعتمد إلى حد ما على استخدام العوامل الكابحة (المثبطة)مناعيا immunosupressive agents، إلا أن الاختلافات في قوة أنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) الفردية من المحتمل أن تكون مسؤولة جزئيا.

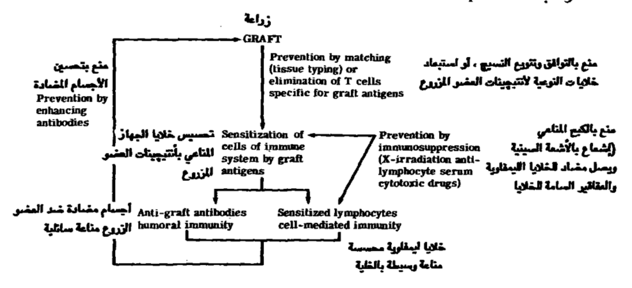
آليات طرد العضو المزروع (الشكل رقم ١ ,٧)

Mechenisms of Graft Rejection

يعتقد بأن الخلايا المقدمة للأنتيچين الرحال passenger antigen presenting cells تعطي المؤثر الرئيسي لطرد العضو المزروع. ويشمل ذلك أيضا الخلايا المتشعبة dedritic ووحيدات الخلايا monocytes المعبرة عن جزيئات قسم – ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وتقدم هذه الخلايا أنتيچينات العضو المزروع لخلايا – ت $^{+}$ CD 4 بمصاحبة إنترليوكين – ١ interleukin -1 وتبديء initiate استجابة مناعية مع إنتاج خلايا – ت فعالة وخلايا بلازما. وتتكشف الخلايا الفعالة التي تدمر العضو المزروع من كل من تحت المجموعات $CD8^{+}$ و $CD4^{+}$ للخلايا الليمفاوية – ت. وبالإضافة للتأثيرات السامة للخلايا، فإن إنترفيرون جاما ينتج مما يؤدي لزيادة التعبير عن الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم، على نسيج العضو المزروع، مما يجعل العضو المزروع أكثر عرضة vulnerable للتدمير بواسطة الخلايا الفعالة.

يوجد نوعان أساسيان لعملية رفض العضو المزروع: (أ) ما يسمى استجابة المجموعة الأولى first set response الذي يحدث بعد نحو الـ ١٠ أيام الأولى من زراعة العضو من مانح لاتربطه به قرابة، (ب) استجابة المجموعة الثانية second- set- response الذي يحدث في نحو ٧ أيام في الحيوان، الذي استقبل سابقا زراعة عضو من نفس المانح الذي لا تربطه به قرابة. ويمكن مقارنة هذه الظاهرة لطرد العضو بالمجموعة الأولى والمجموعة الثانية للتحصين immunization الابتدائي والثانوي – إذ أن الاستجابة

المسرعة accelerated يكون سببها هو استحثاث الجهاز المناعي المحسس sensitized فعلا أو المبدأ primed .



شكل رقم (٧,١). منظور تخطيطي لآليات الطرد ومنعها.

دور الخلايا الليمفاوية The role of lymphoid cells

يمكن نسيجيا histologically بيان أن الأعضاء المزروعة التي تطرد، إنما تكون متخللة infiltrated بغزارة بالخلايا الليمفاوية وبأنه يوجد عطب شامل في الأوعية الدموية. وتوجد أنواع أخرى من خلايا الجهاز المناعي، مثل خلايا البلازما واللاقمات الكبيرة، حيث تكون أيضا مرتبطة بطرد العضوو المزروع. ويمكن نقل القابلية لطرد الأعضاء بسهولة من حيوان ما إلى آخر بعملية تعرف بـ **النقل بالتبني adoptive transfer** للخلايا الليمفاوية من حيوان منيع (بمعنى: القادر على المجموعة الثانية لطرد العضو المزروع)، إلى مستقبل غير منيع من نفس السلالة داخلية التزاوج inbred . ويبدو أن للخلايا الليمفاوية القدرة على نقل هذه الإمكانية ability بكفاءة عالية قبل أن تصل مستويات الجسم المضاد قمتها its peak . وعلى عكس التوقع، فإنه يمكن بيان، باستعمال الخلايا المرقمة بالنظير المشع istotope - lablled ، بأنه ليست الخلايا المنقولة هي التي تهاجر إلى العضو المزروع ولكنها خلايا المستقبل. وفي الغالب، فإن الخلايا الليمفاوية تسكن home في الأعضاء الليمفاوية، حيث لا يوجد الكثير منها في العضو المزروع مقارنة بالمواقع الضابطة control sites .

ومما هو معروف عن مجموع الخلايا الليمفاوية الدوارة (ص١٣٩)، فإنه يبدو من المرجح أنه توجد فرصة جيدة للخلايا التي لها قدرة خاصة على أن تتفاعل مع أنتيچين جاء ليتصل بها مع مثل هذه المادة الموجودة بالعضو المزروع أثناء عملية تدوير الخلايا الليمفاوية . وتعتبر الخلايا الليمفاوية للمانح والمحمولة كرحالات في الوسط الدموي للعضو المزروع كمصدر لأنتيچينات الاستزراع transplantation والتي يمكنها أن تحسس العائل. إن إزالة APC من العضو المزروع يمكن أن يبين على أنه يشجع بقاء العضو المزروع فقط عندما توجد كمية قليلة من عدم التوافق الأنتيچيني antigen incompatibilily ويكون عدم التوافق النسيجي مرتبطا بالاستجابات المستحثة بواسطة APC للعائل، لذا فإن جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون متورطة .

دور الجسم المضاد الدوار The role of circulating antibody

لا يمكن أن تنقل القدرة على طرد الأعضاء المزروعة من أحد الحيوانات لآخر بواسطة الجسم المضاد المحقون سلبيا . ولا يستبعد هذا إمكانية أن الجسم المضاد يمكن أن يلعب جزءا في طرد العضو المزروع بسبب أنه عند حقن المصل المحتوي على أحسن تقدير نحو ١ ٪ من الجسم المضاد النوعي ، في المستقبل فإن عامل تخفيف الدم وسوائل الأنسجة يقللان إلي حد كبير إمكانية أن الجسم المضاد الواصل إلى موقع العضو المزروع سوف يكون بكمية مناسبة التركيز بحيث تؤثر في حيوية العضو المزروع . ومن السهل بيان أن لنفس المصل المحتوي على الجسم المضاد، القدرة على قتل الخلايا cytotoxic في المعمل في وجود المكمل، بالنسبة للخلايا المحتوية على أنتيجينات كان قد أنتج ضدها الجسم المضاد، ومع هذا، فإن هذا يعد موقفا صناعياً ولا يدخل في حسابه تأثيرات التخفيف التي نوقشت أعلاه . إنه يبدو بأن الكلى المزروعة التي عاشت بعض الوقت، ربما شهوراً أو سنين، يمكن أن تطرد بواسطة الجسم المضاد الموجود بالمصل فقط من دون أي دليل على غزو العضو المزروع بالخلايا الليمفاوية . ويمكن الكشف عن ترسيبات الجلوبيولين المناعي والمكمل خاصة في جدار الأوعية الدموية . وعلى الرغم من أنه لا يمكن الكشف عند هذا الطور عن أية أجسام مضادة في المصل، إلا أنه بمجرد إزالة الكلى المطرودة فإنها تظهر سريعاً، مما يقترح بأن الأجسام المضادة كانت تزال بسرعة

بواسطة اتحادها مع أنتيچينات الكلى . وتطرد الكلية بتكشف التهاب وعائي vasculitis متقدم يؤثر على مصافي glomerular الكلية والأوعية الأخرى . ولقد عملت محاولات لاستعادة الجسم المضاد عن طريق الفصل elution من الكلى المطرودة المزالة من ٢٧ مريضًا . ولقد احتوت سبع من هذه الكلى على جسم مضاد يمكن استعادته recoverable ، ولقد اختلف هذا غالبا عن ذلك الذي وجد في مصل المريض ، مما يؤيد وجهة النظر التي ترى بأن الكلى المزروعة غير المتوافقه ترشح filter out الجسم المضاد بعيداً من الدوران .

دور الجسم المضاد المنتج موضعيا وعوامل الخلية الليمفاوية غير الجسم المضاد
Locally produced antibody and non - antibody lymphocyte factors

توجد احتمالية قوية جدا بأن الجسم المضاد المصنوع موضعيا في العضو المزروع بواسطة الخلايا الليمفاوية المتخللة infiltrating يوجد في تركيز عال كاف في المساحة المحيطة مباشرة بالخلية المنتجة للجسم المضاد كي تعطب الخلايا غير المتوافقة من العضو المزروع . ويمكن مقارنة هذا الموقف بالملاحظة التي تمت في المعمل مع تقنية رائقة چيرن Jerne plaque technique والتي يمكن فيها بيان أن الخلايا الليمفاوية تنتج جسما مضادا ضد خلايا الدم الحمراء للغنم التي تنتج هالة halo (حلقة) من تحلل الخلايا الحمراء في وجود المكمل . وفي الواقع ، فإن الخلايا الليمفاوية وخلايا البلازما التي تغزو الأعضاء المزروعة يمكن بيان أنها تحتوي على الجلوبيولين المناعي . ويأتي دليل على أن الجلوبيولين المناعي يتحد مع الأنتيچين أثناء طرد العضو المزروع عن طريق اكتشاف الهبوط في مستوى مكمل المصل .

ويوجد عدد من الطرق المباشرة الأخرى المحتملة والتي فيها يمكن للخلايا الليمفاوية المتخللة أن تؤثر على بقاء العضو المزروع :

(أ) قد ينشط الجسم المضاد الذي تنتجه مختلف الوسائط الفارماكولوجية لتفاعلات فرط الحساسية المباشرة مثل الهستامين histamine (ص٣٩٦) وسوف تؤدي هذه إلى تغيرات في الأعية الدموية للعضو المزروع .

(ب) قد تطلق الخلايا الليمفاوية المتصلة بالأنتيجين ليمفوكاينات التي ستسبب تراكم اللاقمات الكبيرة في العضو المزروع.

(جـ) يمكن لليمفوكانيات المنتجة بواسطة الخلايا الليمفاوية المحسسة أن تؤثر على الخلايا الليمفاوية غير المناعية لتسلك بعدوانية تجاه الخلايا التي بالقرب منها وتستحث التأثيرات السامة خلويا.

وقد بين دليل تجريبي أن نسبة منخفضة جداً بين الخلايا الليمفاوية المتخللة للعضو المزروع هي التي تكون متفاعلة نوعيا ضد الأنتيچينات المتناظرة alloantigens للعضو المزروع. وقد تكون الليمفوكاينات المفرزة بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت المساعدة مسؤولة عن الهجرة والتكاثر للغالبية من الخلايا الالتهابية المتخللة. ويمكن تثبيط طرد العضو المزروع بإعطاء الكائن الحي in vivo أمصالا مضادة ضد الليمفوكاينات. وتبين تجارب النقل بالتبني adoptive transfer في الفئران المستنزفة depleted من الخلايا الليمفاوية بأن خلايا ت $CD4^+$ تكون حرجة critical بالنسبة لطرد الجلد المزروع في الفئران. ومزيدا على ذلك، فإن حقن إنترليوكين - ٢ يمكن أن يحسن بشدة طرد القلب المزروع في الجرذان.

وقد تؤثر أنواع أخرى من الخلايا على طرد العضو المزروع وكما وجد فإن وحيدات الخلية واللاقمات الكبيرة تتراكم في أعداد كبيرة مبكرا في طرد الكلى المزروعة في الإنسان.

بناء عليه فإنه يمكن أن يرى التفاعل ضد العضو المزروع على أنه يعتمد على سلاسل معقدة من الظواهر المرتبطة ببعضها البعض interrelated ، بعض منها يكون مستحثا نوعيا بواسطة الطبيعة الغريبة لأنتيچينات العضو المزروع. وتكون الظواهر الأخرى غير نوعية بالمعنى المناعي immunological sense وتحدث كجزء من العملية الالتهابية.

زرع الأعضاء الإكلينيكي Clinical Transplantation

أجري أول زرع كلى ناجح في عام ١٩٥٤م. وقد شملت التحسينات في التقنيات استخدام العقاقير المثبطة مناعيا immunosuppressive dlrugs التي تقلل حدوث

التعقيدات. وقد حسن كثيرا استخدام العلاج بسايكلوسبورين cyclosporin والجسم المضاد وحيد النسيلة معدل النجاح. ومتاح الآن العلاج بزراعة الأعضاء مع ما يبدو من نجاح مرجح لزراعات القلب والكبد والبنكرياس، وقد حول النظر نحو المرضى بالمرض المزمن chronic والمرض المنهك debilitating من هذه الأعضاء. إن أغلب زراعات الأعضاء الناجحة، هي تلك التي تجرى عند الطور المبكر للمرض.

ويعتمد انتخاب المعطى عادة على التوافق، مع مجموعة الدم أ ب صفر وعلى الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (H L A) ويتم الاختبار بالتوافق التقاطعي cross-matching بين مصل المريض ونسيج المانح. وقد مكن التثبيط المناعي المحسن، وطرق تهيئة الظروف السابقة على الجراحة preoperative نسيج المانح، الذي يمكن استخدامه بحيث يشارك، ٢ أو ١ أو لا شيء للأنواع الأنتيجينية البسيطة نصفية النوعhaplotypes مع المستقبل. ويرتبط نقل الدم العشوائي السابق للجراحة، مع تحسين بقاء نقل العضو المتناظر allograft الذي يعتقد بأنه يعزى لتكشف خلايا – ت المثبطة suppressor T-cells أو إلى الأجسام المضادة ضد النوع الذاتي anti-idotype .

وقد نتج عن التقدمات في تنويع التوافق النسيجي histocommpatibility typing ومنع طرد العضو المزروع graft- versus- host (GVH) والرعاية المدعمة نجاح زراعة نخاع العظام للكثير من الأمراض التي كانت قاتلة سابقاً. إنه العلاج الضروري للعديد من النقص المناعي المشترك القاسي severe combined immune deficiency (SCID) الذي يستخدم بدرجات متباينة من النجاح في الأنيميا غير السرطانية aplastic anemia وفي لوكيميا نخاع العظام myelogenous leukemia الحادة والمزمنة وفي لوكيميا الخلايا الليمفاوية lymphoblast leukemia .

وقد أظهرت الجهود المبذولة لاستخدام نخاع عظام من عائلة مانحة متوافقة جزئيا، أو من مانحين غير أقارب متطابقة مظهريا phenotypically matched نجاحا متزايدا. إن تقنيات التطهير بالاستبعاد purging techniques بمصاحبة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد الخلايا البيضاء السرطانية leukaemic neoplastic لا تزال في عملية تطوير.

ويبدو أن طرد زرع الكبد يكون نتيجة آليات مختلفة عن تلك التي تطرد الكلية.

ويعتمد انتخاب المانح أكثر على توافق مجموعة الدم أ ب صفر أكثر من تلك الخاصة بالخلايا البيضاء مجموعة أ (HLA) . ويبدو أن للكبد القدرة على مقاومة الطرد الحاد، لكن الآليات غير مفهومة . وقد كان للعلاج بسايكلوسبورين تأثير أكبر في نتائج زراعة الأعضاء .

أما في زراعة القلب، فيعتمد تقويم نسيج المانح والمستقبل على تنويع الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA typing) وعلى الكشف عن أيه أجسام مضادة ضد الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (anti-HLA) . وقد يوجد تخلل من الخلايا وحيدة النواة mononuclear فى النسيج، إذا كان الطرد سيحدث بمصاحبة رسوم القلب الكهربائية الشاذة electrocardiographic abnormalities . ويوجد ٧٠٪ نسبة الأحياء لمدة ٥ سنوات .

وتعد زراعات العظم الذاتية autografts ، أو زرع الأعضاء الذاتية بمصاحبة زرع الأعضاء المتناظرة allografts هي الأكثر شيوعاً في زراعة الأنسجة . وتستحث الخلايا المزروعة المتناظرة إنتاج الجسم المضاد والمناعة الوسيطة بالخلية مع حدوث تدمير للعظم . وتحدث إعادة تكوين أوعية دموية عادة ببطء، ويتوضع الغضروف والعظم الجديد . وتفشل نحو ١٠ ٪ من الزراعات . ويندر استخدام التثبيط المناعي التقليدي في زراعة العظام . وتوجد تقنية جديدة في طريقها للتطوير والتي فيها يغطي عظم المانح باسمنت مكسر حيوي biodegradable cement الذي يغطي أنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) لوقت كاف، كي تفقد قدرتها الأنتيچينية antigenicity .

التثبيط المناعي Immunosuppression

يتضمن طرد العضو المزروع، كما لوحظ، تتابع عدد من الظواهر المنفصلة منذ بدء الاتصال مع الأنتيچينات الغريبة، مع اشتراك الجهاز المناعي للعائل في الطرد ذاته . وتشمل الخطوات تأسيس صرف ليمفاوي lymphatic drainage وإطلاق الأنتيچين، واتصاله مع خلايا الجهاز المناعي، وتكاثر خلايا الأنسجة الليمفاوية المكونة للجسم المضاد، والاستجابة الالتهابية وإطلاق الوسائط الفارماكولوجية والتأثيرات السامة خلويا من الخلايا الليمفاوية و/ أو الجسم المضاد على الأنسجة المزروعة .

منع التحسيس؛ التحمل لأنتيجينات العضو المزروع

Prevention of sensitization. tolerance to graft antigens

إن التداخل مع أي من هذه الخطوات، من المرجح أن يتداخل مع عملية الطرد، وأحد أهم المداخل الجذابة، الذي لا يزال لسوء الحظ، حتى الآن عند الطور التجريبي فقط، هو التداخل مع ما يسمى قوس الناقل إلى المكان afferent arc من عملية الطرد، المسمى التحسيس المبدئي للخلايا الليمفاوية. فإذا كان ممكنا استحثاث التحمل المناعي لأنتيجينات التوافق النسيجي القوية للنسيج المزروع، بعدئذ. لا يمكن أن يحدث الطرد المناعي. ويمكن للحيوان المتحمل، على الرغم من أنه غير قادر على التفاعل ضد الأنتيجين، الذي هو متحمل له، أن يظل مستجيبا للأنتيجينات الأخرى، مثل العوامل شديدة العدوى كالبكتيريا - والفطريات أو الڤيروسات؛ وهذا يتحاشى obviates واحدة من أعظم الصعوبات المرتبطة بطرق التثبيط المناعي.

بين ميتشيسون Mitchison (باستخدامه أنتيجينات بروتين المصل) أنه يوجد نوعان من التحمل tolerance (ص٢٠٥) هو ما يسمى «**تحمل الجرعة**» العالية-"high-dose" حيث يكون الجهاز المناعي زائد الحمولة overloaded بفيض excess من الأنتيجين وتحمل «**الجرعة المنخفضة**» "low- dose" حيث تعطى كميات ضئيلة minute من الأنتيجين. وعلى الرغم من أن العمليات الجزيئية، التي وراء هذه الظواهر ليست مفهومة بعد، إلا أن ظاهرة التحمل بالجرعة المنخفضة، لها تطبيق قوي بالنسبة لمشاكل زرع الأعضاء. فعندما يكون ممكنا استخلاص أنتيجينات العضو المزروع نقية من النسيج، فإنه يمكن أن يجهز الفرد لقبول العضو المزروع، عن طريق استحثاث تحمل الجرعة المنخفضة الخاصة بالأنتيجينات المناسبة.

وقد تحقق بعض التقدم حديثا في استحثات تحمل نوعي ضد أنتيجينات زرع الأعضاء في الجرذان، وذلك بإزالة eliminating الخلايا الليمفاوية - ت التي تستجيب عادة ضد أنتيجينات العضو المزروع. وقد عمل ذلك بتحضير أجسام مضادة ضد مستقبلات خلايـــــا - ت للأنتيجين T - cell antigen receptors . وهناك مدخل آخر، ذلك الذي يتضمن مستقبلات خلايا - ت وهو استحثاث التحمل، بواسطة الأجسام المضادة ضد النوع الذاتي anti- idiotypic antibodies الموجهة ضد المستقبل،

وبهذا يكون التعرف إلى العضو المزروع، بواسطة أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) مقفولا.

وهناك مدخل آخر لاستحثاث التحمل للعضو المزروع، عن طريق الحقن المتكرر لجرعات ضخمة من المصل، في الجرذان حديثة الولادة. إذ أن المصل يحتوى على كميات صغيرة من أنتيجين التوافق النسيجي، ويعد هذا كافيا بالنسبة للجرذان حديثة الولادة، لاستحثاث تحمل مستديم ضد زراعات معينة من الجلد مثل تلك التي تبين اختلافات قوية في التوافق النسيجي بين المانح والمستقبل. ومن الواضح أن القيمة العملية لهذا المدخل تعد محدوودة، بسبب حاجة التحمل المستحث إلى حيوانات حديثة الولادة. وقد أظهر مستقبلو الأعضاء المزروعة الذين تلقوا سابقا نقلات دم تحسنا في بقاء العضو المزروع. ولا تزال آلية ذلك غير مفهومة. لكن يحدث أغلب التحسن المعنوي، عندما يكون التطابق بين المانحين والمستقبلين جيدا، بالنسبة لأنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC).

وهناك مدخل آخر ربما تكون له معان مهمة لزراعة الأعضاء، وهو لايزال مقصورا على الدراسات لدى الفئران البالغة، يشير إلى إمكانية استحثاث التحمل لأنتيجين ما دون أن يثبط على الدوام القدرة الكلية للجهاز المناعي. وقد أجرى ذلك بحقن الفئران بالجسم المضاد وحيد النسيلة الموجة إلى الخلية - ت المساعدة (مضادة سي دي - ٤ anti CD 4) في نفس الوقت، الذي حقن فيه الأنتيجين. وبعد فترة قصيرة من التثبيط الكلي غالبا تستعاد عشيرة خلية - ت وقد وجد أن الحيوان يتحمل كلا من مضادة سي دي - ٤ والأنتيجين الذين حقن معها. فإذا ما تم توسيع هذه التقنية بالنسبة للبشر، فإنه قد يمد طريقا لاستحثاث تحمل زرع الأعضاء دون فقد للوظائف المناعية الأخرى. وقد أجريت المحاولات التجريبية حديثاً في الفئران، لاستحثاث تحمل زراعة الأعضاء بواسطة الحقن داخل الغدة الزعترية intrathymic. وتقدم هذه وغيرها من المداخل، التي تتضمن قطع interruption مسارات السايتوكاين، استراتيجيات مستقبلية ممكنة للتحكم في الطرد.

التحسين (التعزيز) المناعي Immunological enhancement

توجد ظاهرة أخرى ذات علاقة relevant للحفاظ على الأعضاء المزروعة غير المتوافقة، تلك هي «التحسين المناعي» "immunological enhancement". ويحدث ذلك بواسطة الجسم المضاد المنتج ضد أنتيجينات العضو المزروع، الذي يمكنه تحت ظروف معينه أن يحمى العضو المزروع من المهاجمة، بواسطة خلايا الجهاز المناعي. وقد استخدم هذا النظام بنجاح في الجرذان التي نقل إليها زراعات كلى غير متوافقة، إذ كانت الحيوانات قد حصنت سابقا بنسيج من المانح المتـوقع prospective . وتظهر الأعضاء المزروعة وظيفة الكلى العادية لعام أو أكثر من ذلك. وقد طبقت هذه الطريقة في حالات قليلة من زراعة كلى الإنسان، وتقترح النتائج بأنه قد يكون لهذه الطريقة قيمة عظيمة مستقبلا. وقد تتضمن الآلية تغطية خلايا العضو المزروع بجسم مضاد، غير مثبت للمكمل و/ أو التثبيط المباشر لإنتاج الجسم المضاد بإزالة خلايا - ت المساعدة المغطاة بالمعقدات المناعية من الجسم المضاد، وأنتيچين العضو المزروع. واقتراح آخر هو بتحسين(بتعزيز) ارتباط الجسم المضاد بالخلايا البيضاء الرحالة passenger leucocytes في العضو المزروع، الذي يعبر عن الأنتيچينات المناظرة alloantigens. لذا فإنها تزال وتفشل في استحثات استجابة ضد الأنتيچينات المناظرة. وسوف يحتاج خطر عطب الجسم المضاد للعضو المزروع استخدام أمصال مضادة (موجهة ضد أنتيچينات التوافق النسيجي) التي تكون قد عوملت، بحيث تزيل أي تأثيرات سامة للخلايا. ويمكن التوصل إلى ذلك باستعمال قطع الجسم المضاد (مثل قطع الارتباط بالأنتيچين Fab) التي لا ترتبط بالمكمل.

مداخل عملية Practical approaches

يوجد عمليا حتى هذه اللحظة ثلاثة مداخل رئيسية لمشكلة التثبيط المناعي: (١) التشعيع بالأشعة السينية X - ray irradiation التي تضرب الأنسجة الليمفاوية وتبطل abolish الاستجابة المناعية، (٢) العقاقير المثبطة مناعيا - مضادات المواد الأيضية antimetabolites والعوامل المضادة للالتهاب anti-inflammatory لمنع تكاثر الخلايا المكونة للجسم المضاد، (٣) طرق مناعية - المصل المضاد للخلايا الليمفاوية antilymphocyte

(ALS) المنتج، على سبيل المثال، في الخيل، لمهاجمة الخلايا الليمفاوية مباشرة وتدميرها، من قبل أن تهاجم العضو المزروع.

العلاج بالمثبطات المناعية Immunosuppressive therapy

لمعظم العقاقير المثبطة مناعيا، التي تستعمل الآن القدرة على تثبيط الاستجابة المناعية غير نوعي. والهدف هو تطوير عوامل (عقاقير وأجسام مضادة وحيدة النسيلة وسايتوكاينات) تكون لها القدرة على أن تعمل على مكونات نوعية من الجهاز المناعي.

ومن بين أكثر العقاقير المستخدمة شيوعا، الاسترويدات القشرية corticosteroids التي تكون فعالة في تثبيط العمليات الالتهابية والاستجابات المناعية. وتختزل الاسترويدات القشرية وقتيا transiently (٤ - ٦ ساعات بعد الحقن) أعداد الخلايا البيضاء الدوارة، وتزيد الخلايا المتعادلة، وتختزل الخلايا الليمفاوية ووحيدات الخلية والخلايا الإيوسينوفيلية الحمضية). وتعود الأعداد إلى طبيعتها بعد ٢٤ ساعة. ويتناقص إطلاق الإنزيمات المحللة للبروتين من الخلية اللاقمة (كوللاچينيز collagenese ومنشط مولد البلازمين plasminogen activator) وفي المعمل in vitro تعطب استجابات تكاثر الخلايا الليمفاوية lymphoproliferative التي يصاحبها اختزال في إفراز إنترليوكين - ٢ (IL-2). وتتثبط اختبارات الجلد لفرط الحساسية المتأخرة، باستطالة أمد المعاملة. ويحدث أيضا اختزال في التعبير عن مستقبلات القطعة المتبلورة Fc والمكمل حيث تشاركان في عطب النشاط الالتقاميphagocytic .

وتستخدم أربعة عقاقير سامة للخلايا إكلينيكيا للتثبيط المناعي: سايكلوفوسفاميد cyclophosphamide وأزاثيوبرين azathioprene وميثوتريكسات methotrexate وكلورامبيوسيل chlorambucil . وهي ليست انتخابية السمية للخلايا الليمفاوية، وتؤثر بدرجات متفاوتة في كل خلايا الجهاز المناعي (والخلايا المتكاثرة غير الليمفاوية) مؤدية إلى القابلية المتزايدة للإصابات الانتهازية oppurunistic . وتشمل الآثار الجانبية نقصًا كليًا للخلايا pancytopenia، واضطرابات معد معوية، واختزالا في الخصوبة. وتستخدم هذه العقاقير لعلاج أمراض المناعة الذاتية autoimmune بما في ذلك الأمراض الروماتيزمية rheumatic disorders.

ويعتبر سايكلوسبورين (الجدول رقم ٢ , ٧) أكثر العوامل المختارة للتثبيط المناعي وله القدرة على أن يعمل على خلايا - ت المساعدة، دون أن يؤثر في وظائف خلايا - ت الأخرى والخلايا الليمفاوية - ب والخلايا الحبيبية granulocytes أو اللاقمات الكبيرة. وقد استخدم هذا العقار لمنع طرد العضو المزروع. ويبدو أن نشاطه الأكبر يكون في تثبيط تخليق إنترليوكـين - ٢ (IL- 2). وتعمل الأسترويدات القشرية وسايكلوسبورين تآزريا synergistically وقد إرتبط سايكلوسبورين مثل غيره من العقاقير سامة الخلايا، بسرطانات الخلايا الليمفاوية - ب B-cell lymphomas ويمكن أن تكون له تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS كما يمكنه أن يسبب مرضا للكبد والكلى.

جدول رقم (٢ , ٧). سايكلوسبورين cyclosporin.

الاستخدامات	التأثير في خلايا - ت المساعدة تثبيط إنتاج إنترليوكين - ٢ (IL-2) احتمال اختزال مستقبلات إنترليوكين - ٢
التأثيرات السامة	عطب الكبد والكلى ضغط الدم العالي Hypertension سمية الأعصاب Neuro toxicity متلازمة تحلل الدم الناتج عن البولينا Haemolytic uraemic syndrome

وقد استخدمت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة للخلايا الليمفاوية antilymphocyte لتعكس طرد العضو المزروع، لعلاج تفاعلات العضو المزروع ضد العائل (GVH) عقب زرع نخاع العظام marrow transplants . ولا تعد الأجسام المضادة عديدة النسيلة polyclonal ضد الخلايا الليمفاوية انتخابية للخلايا الليمفاوية - ت كما أن الأجسام المضادة المتباينة heterologous يتم التعرف إليها على أنها بروتين غريب. ولقد استخدمت أساسا لمنع طرد العضو المزروع ومرض العضو المزروع ضد العائل (GVH).

وللمصل المضاد للخلايا الليمفاوية ميزة، وهي أنه يؤثر أساسا على الخلايا الليمفاوية المعتمدة على الغدة الزعترية thymus- dependent في الطحال والعقد الليمفاوية والخلايا الليمفاوية الدوارة في الدم. وينتج عن هذا تثبيط في الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية. وبناء عليه، فعلى حين أنه يثبط آليات طرد العضو المزروع، إلا أن المصل المضاد للخلايا الليمفاوية ALS يترك الحيوان قادرا على إنتاج الجسم المضاد الدوار، ضد الكائنات الدقيقة المعدية ونواتجها. ومع ذلك، فإن الإصابات التي تتسبب بعوامل داخل خلوية intracellular مثل الڤيروسات، تعتمد فيها الوقاية على المناعة الوسيطة بالخلية (الفصل الخامس) لاتزال كاحتمالية معقدة في هذا الشكل من التثبيط المناعي، كما أن التحضيرات المختلفة من المصل المضاد للخلايا الليمفاوية ALS قد تتباين في تأثيرها على استجابة الجسم المضاد. وعلاوة على ذلك، فإنه يمكن للمصل المضاد للخلايا الليمفاوية أن يدمر الصفائح الدموية، بسبب المشاركة مع الصفائح الدموية والخلايا البيضاء للأنتيجين والتي ربما تحتاج إلى سابق امتصاص مع معلقات الصفائح الدموية.

وقد تحدث تفاعلات فرط الحساسية anaphylactic بسبب الطبيعة الغريبة للبروتين، كما يحدث ألم شديد غالبا عند موضع الحقن. إن مشاركة المصل المضاد للخلايا الليمفاوية، مع خلايا نخاع العظام النوعية للمانح، قد أعطت نتائج واعدة عند استخدام الفأر كنموذج بالنسبة لزراعة الكلى.

إن التداخل مع نشاط إنترليوكين - ٢(IL-2) بقفل مستقبلاته على الخلايا الليمفاوية - ت بمصاحبة الأجسام المضادة للمستقبل (anti-receptor) لايزال تحت المحاولة، التي تشير إلى أنه يجب أن يعطي اعتبارا لوقف interruption مسارات السايتوكاين كاستراتيجيات ممكنة للتثبيط المناعي. وهناك مدخل آخر للتحكم في تفاعل خلايا الجهاز المناعي، مع الأعضاء المزروعة المتناظرة allografts هو التداخل interference مع جزيئات الالتصـــاق بالخلية cell adhesion molecules بواسطة الأجسام المضادة.

مراجع مختارة

Brent L (ed) 1991 Transplantation . Current Opinion in Immunology 3 : 707-757.

Mason D W , Morris P J 1986 Effector mechanisms in allograft rejection. Annual Review of Immunology 4: 119.

Stites D P , Terr A I (eds) 1991 Basic and clinical immunology . Appleton and Lange ,Norwallk , Conn.

الفصل الثامن

المرض السرطاني
Malignant disease

● الأهداف ■ دليل على دور الآليات المناعية ● الفيروسات العكسية، الجينات السرطانية والأورام ● المناعة ضد الأورام ■ أنتيجينات الورم ● آليات مناعية ● ملخص الآليات المناعية الفعالة ■ العلاج المناعي للسرطان ● العلاج المناعي غير النوعي ● أشكال أخرى للعلاج المناعي ● مراجع مختارة.

الأهداف Objectives

باستكمال هذا الفصل يكون القاريء قادرا، على أن:

١ - يعطي مثالين يوضحان نقص deficiency الآليات المناعية، في تكشف الأورام tumours.

٢ - يعرف المراقبة المناعية immune surviellance

٣ - يعطي مثالين لنوعين من التغير الأنتيجيني الموجود في الأورام.

٤ - يعطي مثالين لعوامل، تستخدم في العلاج المناعي للورم، وطريقة عملها وقيمتها المحتملة.

٥ - يصف ما هي المشاركة المرجح أن يقدمها الإنترفيرون للعلاج المناعي للورم.

٦ - يعرف العلاج المناعي غير النوعي للورم.
٧ - يعطي مثالين عن كيفية هروب الأورام من المهاجمة، بواسطة الجهاز المناعي.
٨ - يحدد دور الچينات السرطانية oncogenes في توليد الأورام tumourgenesis.

إن قدرة الخلايا العادية على التكاثر كاستجابة لفقد الخلايا، يكون محكوما بصرامة خلال العضو، أو النسيج. وفي بعض الحالات المرضية يتخطى exceeds المستحث stimulus لتكاثر الخلية ما هو مطلوب للتعويض replacement مؤديا إلى توسع عديد النسائل polyclonal expansion والانقسام المفرط hypertrophy للنسيج. وفي معظم الظروف، فإن توسع النسيج وتكاثره المفرط، يأتي تحت التحكم مع اختزال مستحث النمو. ولكي تتكاثر الخلايا بعيدا عن التحكم، فإنها تحتاج إلى حالة تحول transforming event وبذا تستمر الخلايا الوليدة في التكاثر مستقله عن التحكم الخارجي في النمو. ويوجد في البشر نحو ١٠٠ چين من شأنها التحكم في نمو الخلايا. فإذا حدث وتطفرت mutate حيث قد تتغير قاعدة مفردة من ح ن د DNA أو تفقد أجزاء بكاملها من الرسالة message. وتنغرز inserted چينات سرطانية ڤيروسية virus oncogenes معينة في ح ن د وهذه قد تعد مسؤولة عن الطفرات الضارة. وتحدث معظم الطفرات في الأجزاء من ح ن د التي لا تحتوي على تعليمات ذات معنى، أو طفرات قد توثر في مساحات حرجة من ح ن د تكون ضرورية لبقاء الخلية.

وفى مناقشة للمغزى الأحيائي العام للتفاعلات المناعية في الحفاظ على تكامل النظم الخلوية للجسم، أشار بارنيت Burnet إلى أنه لدى الإنسان، الذي تتكاثر فيه باستمرار أكثر من 10^{14} خلية، يوجد دليل كاف، ليجعل من المرجح أنه عند أي موقع وراثي يحدث خطأ بمعدل يتراوح بين 10^{-5} إلى 10^{-7} لكل تكاثر. ويعنى هذا أنه لابد وأن يوجد في عشيرة خلوية ملايين عديدة من الأخطاء، أو الطفرات التي تحدث في كل يوم من أيام الحياة. ويبدو من غير المصدق inconceavable أن الحيوانات متعددة الخلايا طويلة العمر المعقدة، تكون قد تطورت، إلا إذا كانت بعض الوسائل المتعاملة مع هذه الاحتمالية eventuality قد تطورت. ومع ذلك، فقد تم التعبير، حديثا، عن وجود شك حول وجهة النظر هذه، وقد اقترح بأن هذا التكشف اليومي للخلايا

السرطانية، ليس مدعما بدليل تجريبي، إذ أن التحول السرطاني التلقائي spontaneous malignant transformation في المعمل يبدو معتمدا أكثر على تفاعلات خلية بخلية، أكثر من كونها خاصية داخلية للخلايا المفردة.

ولقدتم تقدير الآليات المناعية في تثبيط الخلايا السرطانية، منذ عمل بول إيرليش Paul Ehrlich عند بداية هذا القرن، ولكنه فقط في الـ ١٠ سنوات الأخيرة، أو هكذا عندما بدأ علماء المناعة في إماطة اللثام unravel عن تفاصيل العمليات المناعية، التي من وراء التحكم في الأورام، كالتغيرات الأنتيچينية في خلايا الأورام ذاتها، ومدى الاستجابة المناعية وأنشطتها التي تظهر نتيجة لهذه التغيرات. ويتضمن علم مناعة الأورام tumour immunology المعرفة بالخواص الأنتيچينية للخلايا المتحولة transformed وقدرة العائل على شن mount استجابة مناعية، ضد مثل هذه الأنتيچينات. ويمكن لنمو الورم نفسه أن يكون له تأثيرات على الجهاز المناعي ويجب أن تؤخذ هذه في الحساب into account عند تصميم معايير علاجية مناعية، للتحكم في نمو الورم.

دليل على دور الآليات المناعية

Evidence for The Role of Immune Mechanisms

لقد سبق القول في الفصل الخامس عن الحدوث المتزايد للأورام في الفئران المستأصلة الغدة الزعترية thymetomized المستحدثة بالكيماويات المولدة للسرطان chemical carcinogens وبالڤيروسات. ويبدو هذا مرجحا، بسبب نقص في آليات المناعة الوسيطة بالخلية، التي هي تحت تحكم الغدة الزعترية (ص١٣٧). وبناء عليه، فإن الحيوانات حديثة الولادة، **مستأصلة الغدة الزعترية** thymectomized تكون غير قادرة على طرد زراعات النسيج غير المتوافق، ولا تعطى تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة لنوع السلين (تيوبركيولين) tuberculine. وتعتمد هذه الأنشطة على التفاعلية المناعية الكاملة الوسيطة بالخلية، والمعتمدة على الغدة الزعترية، وإنما هو غياب هذه التفاعلية reactivity الذي يسمح للخلايا الورمية بأن تتكاثر بلا إعاقة.

إن الدليل التجريبي المدعم لوجهة النظر هذه متنازع عليه conflicting. إذ يبدو أن استئصال الغدة الزعترية، يزيد نسبة حدوث أورام الجلد المستحثة ببعض الكيماويات

المولدة للسرطان وبالڤيروسات ذات ح ن د DNA viruses. ومع ذلك، فيبدو أن استئصال الغدة الزعترية مبكرا، ليس له تأثير معنوي على تكشف الأورام التلقائية لدى الفئران، كما توجد تقارير عن تناقص حدوث السرطانات، مثل السرطان الورمي للأثداء mammary carcinoma لدى الفأر، عقب استئصال الغدة الزعترية. وبذا فتبدو تأثيرات استئصال الغدة الزعترية متباينة، وتعتمد إلى حد ما على عوامل أخرى، مثل العامل المسؤول عن تكشف الورم.

ومثال آخر، حيث يكون نقص آليات المناعة الوسيطة بالخلية مرتبطا بتكوين الورم، تلك هي الحالة التي تعرف **بمرض العضو المزروع ضد العائل** - **graft - .versus - host** وتنتج هذه الحالة بحقن خلايا الطحال في مستقبل، لا تربطه قرابة، وينتج عن تفاعل خلايا الطحال ضد العائل تدمير أنسجته الليمفاوية. ويمكن بيان ذلك باستخدام سلالتين داخليتي التزاوج من الفئران، مثــل CBA ، C57B الأسود، وحقن خلايا طحال أحد الأبوين في نسل مثل هذا التزاوج. وسوف تتعرف خلايا CBA المحقونة في CBA / C 57 B إلى مكون C57B لخلايا العائل الليمفاوية، على أنها غريبة، لكنها نفسها لن تطرد لأن المستقبل يحمل أنتيچينات CBA .

وينتج عن تدمير الأنسجة الليمفاوية للمستقبل، وبالتالي الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية، نقص في التحكم، في تكاثر الخلية السرطاني neoplastic. وتتكشف غالبا لدى هذه الفئران أورام للأنسجة الليمفاوية، يكون لها العديد من صفات مرض هودجكين Hodgkin's disease لدى الإنسان.

ولقد تم عزل ڤيروس قوبائي herpes virus (إبشتاين – بار Epstein - Barr) من الورم البشري الليمفاوي المعروف باسم **ليمفوما بيركيت** **Burkitt's lymphoma** . واقترح بأن لهذا الورم منشأ ڤيروسيا virus aetiology. وأضاف دليل من المرضى بليمفوما بيركيت تدعيما قويا لمغزى آليات المناعة الوسيطة بالخلية، في التحكم في الورم. إذ وجد أن ١ من بين ١٢ من المرضى، عند اختبارهم بمستخلصات من خلايا سرطانهم الخاص، موجب بالنسبة لتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة. ومع ذلك، عندما ثبط النمو السرطاني بالسايكلوفوسفاميد cyclophosphamide ، أصبحت

اختبارات الجلد موجبةفي ٧ من الـ ١٢ مبينا استعادة recovery لآليات المناعة الوسيطة بالخلية التي ارتبطت بالشفاء remission من الورم.

وقد بينت الدراسات المصلية ارتباطا قويا بين وجود عيارات عالية من الجسم المضاد، ضد ڤيروس إبشتاين بار (EBV) في كل من ليمفوما بيركيت والسرطان الأنف بلعومي postnasal carcinoma . ومع ذلك، فإن الجسم المضاد للڤيروس، يكون واسع الانتشار خلال العالم، بحيث يمكن إيجاد ارتباط بين عدد من حالات المرض المتباينة. فيمكن أن يوجد الڤيروس، ليس فقط في الخلايا البيضاء للمرضى بليمفوما بيركيت، ولكن أيضا في الخلايا البيضاء للمرضى بمرض، وحيد النواة المعدي infectious mononucleosis وحتى لدى بعض الأفراد العاديين. ويبدو أن للڤيروس القدرة في المعمل على **تحويل** transform الخلايا البيضاء إلى خلايا محتوية على الڤيروس القادرة على النمو المستمر. ويبدو أن للڤيروس ميلا predilection للخلايا من الأعضاء الليمفاوية، ولا يمكن حتى الآن استبعاد فكرة أن الڤيروس عبارة عن جوال passenger اصطيد داخل الخلايا الليمفاوية الموجود في الورم، وليس لكونه السبب الأول في الورم. ويقترح دليل حديث إمكانية أن تعمل الڤيروسات القوبائية herpes viruses بطريقة غير مباشرة على الخلايا، بتنشيط ڤيروس سرطاني من ح ن ر كامن latent RNA tumour virus وقد نتج عن تشعيع ڤيروس القوباء البسيط herpes simplex الذي لا يستطيع أن يدمر خلايا الفأر، تنشيط ڤيروس داخلي التولد endogenous مشابه للڤيروسات السرطانية ذات ح ن ر.

إن إمكانية تورط عامل ڤيروسي، يمكن نقله transmissible في سرطانات الإنسان، قد اقترح في السنوات القليلة الأخيرة. إذ وجد العلماء أنتيچينا سطحيا مشتركا على الخلايا السرطانية المشتقة من العظم والغضاريف والدهن والعضل، الذي يستحث استجابة للجسم المضاد، يمكن الكشف عنه في مصل المريض. ويمكن نقل هذا الأنتيچين للخلايا الليفية fibroblast للإنسان العادي، وذلك بتعريضها لوسط مزرعة مرشحة filtered culture medium من الخلايا السرطانية. كما أن ذلك الأنتيچين، يمكن نقله للأفراد الآخرين، كما اقترح من النتيجة بأن المشاركين للسكن cohabitants لمرضى الساركوما sarcoma لديهم الجسم المضاد ضد الساركوما في مصلهم. كما أن

القيروسات الحلمية papilloviruses قد اتهمت حديثا كسبب في التغيرات السرطانية بمشاركتها مع القيروسات القوبائية في أورام عنق الرحم cervical tumours

القيروسات العكسية، الچينات السرطانية والأورام

Retroviruses, Oncogenes and Tumours

كان ڤيروس ساركوما راوس Rous Sarcoma virus (RSV) الذي يستحث السرطانات في الدجاج، أول القيروسات العكسية، الذي تورط في تكوين الورم. وهو يتكون من تحت وحدتين وراثيتين، واحدة تكون مطلوبة للتكاثر في خلية العائل، والأخرى تحدد قدرته على استحثات السرطانات. ويطلق على هذه التحت وحدة الأخيرة الچين السرطاني oncogene ويختصر في هذه الحالة إلى src – وهو ليس مطلوبا لنمو القيروس العادي. وباستخدام مجسات ح ن د DNA Probes النشيطة إشعاعيا radioactive المخلقة من ڤيروس ساركوما راوس RSV وباستخدام إنزيم النسخ العكسي reverse transcriptase ، يمكن بيان وجود الچين السرطاني src في خلايا الدجاج العادية. ومنذ ذلك الوقت عرف بين علماء السرطان oncologists أن الچين السرطاني src إنما يوجد في مدى متباين واسع من الأنواع species. ويبدو هذا الچين على أنه چين خلوي عادي، وأنه كان قد التقط pickedup بواسطة القيروس. وقد أدت هذه الحقيقة إلى التعرف إلى نحو ٢٠ چينًا سرطانيًا للقيروسات العكسية، التي يمكن أن تقسم أكثر إلى عائلات لتلك التي تشارك تتابعات. ويبدو أن الطريقة التي بها ينشط الچين السرطاني، بحيث تصبح الخلايا المصابة بالقيروس متحولة إلى خلية ورمية، يكون بواسطة غرز ح ن د للقيروس الأولي proviral DNA الذي يحمل تتابعات تعمل كمراكز تحكم control centres للتعبير عن الچين. وتنشط هذه التتابعات الچين السرطاني، وتؤدي إلى الإنتاج المفرط overproduction المتجة من البروتين وتحول الخلية. ومن المرجح بأن العديد من البروتين المشفر encoded بالچينات السرطانية تكون أشكالا versions شاذة من مستقبلات سطح الخلية لعوامل نمو، وأن واحدا على الأقل يشفر لجزء من عامل النمو نفسه. وتوجد العديد من البروتينات على السطح الداخلي للغشاء البلازمي، ولذا فإنها قد تخدم في توصيل transduce إشارات مستقبلة

من عوامل النمو، التي تعمل على السطح الخارجي للخلية. ومن المرجح بأن مثل ظواهر التنشيط هذه، يمكن أن تحدث فقط نادراًفي الخلايا المصابة بالڤيروس، حيث يبدو أن ح ن د الڤيروسي يدخل إلى كروموزوم خلية العائل بطريق عشوائي. كما يبدو أن كل خلية بشرية تحتوي على مجموعات مـن الجينات (تتراوح بين ٢٠ و ١٠٠) قد تصبح چينات سرطانية، عندما تدمج incorporated في الڤيروسات العكسية.

وتؤكد هذه النتائج findings على الحاجة لفهم عوامل النمو، وآليات تحكمها، ومن ثم يمكن توضيح تكوين الخلية الورمية. ولسوء الحظ، فإن النظم التجريبية معقدة جدا، وغير مفهومة جيدا. ولعوامل النمو لمختلف أنواع الخلايا، مثل عامل نمو خلية - ت - إنترليوكـــــــين - ٢ (ص١٥٨)، وعوامل استحثاث المستعمرة colony stimulating factors وعامل نمو البشرة، صفات عامة لتنشيط تخليق ح ن د في خلاياها الهدف. وأنه ذو معنى بأن الڤيروسات العكسية المحولة transforming يمكن أن تحل محل عوامل النمو، التي تكون عادة أساسية للحفاظ على الخطوط الخلوية cell lines في المزرعة. وقد يكون مستقبل M - CSF مطابقا أو وثيق الصلة لبادئ الچين السرطاني c -fms proto oncogene c - fms.

ويرتبط واحد من الچينات السرطانية الخلوية، وهو c - myc ، مباشرة بچينات الجلوبيولين المناعي أثناء التبديل الكروموزومي chromosomal translocation في أورام خلية - ب وتنشيط تكاثر كل من الخلايا الليمفاوية - ت والخلايا الليفية، ويكون ذلك مرتبطا بزيادة إنتاج c - myc. ويعد هذا المجال من البحث حرجا جدا، بالنسبة لتفاصيل تفهم تحول الخلايا إلى أورام.

ولقد تحقق مزيد من تفهم دور الڤيروسات العكسية في تحويل الخلايا، بالاكتشاف الحديث لچين من أحد الڤيروسات العكسية هو HTLV - I (الچين مؤقت العمل أو تات transacting or tat gene) يعمل على البعد at a distance ، والذي يظهر أنه مسؤول عن استحثاث الخلايا الليمفاوية - ت لتنتج مختلف السايتوكاينات مشتملة على كل من إنترليوكين - ٢ (IL-2) ومستقبلات إنترليوكين - ٢ ، وبذا تستحث النمو الشاذ. كما أن الڤيروس قد بين أيضا بأنه يؤثر في تكامل integrity مستقبلات خلية - ت بتثبيط التعبير عن چين سي دي -٣ (CD3). وقد ارتبط ڤيروس HTLV-I بشكل من

لوكيميا خلية – ت وجد أساسا ، وليس بصورة مطلقة ، في جزر الجنوب الغربي لليابان ، وفي حوض جزر الكاريبي Caribean basin. ويعتقد بأن أصل الڤيروس هو إفريقيا ، حيث وجد ڤيروس قريب الصلة به في أنواع معينة من القرود ، وقد يعزى انتشار الڤيروس لأجزاء أخرى من العالم نتيجة للأنشطة التجارية . ويمكن أن يبين في المعمل ، أن الخلايا الليمفاوية من المرضى بلوكيميا خلية – ت لدى البالغين adult-cell leukemia تستطيع أن تحول خلايا – ت من الأطفال العاديين إلى خلايا تظهر خواص الخلية قبل السرطانية التي لا تموت immortal pre cancerous ، وأنه يمكن للڤيروس بذاته أن يحول خلايا سي دي $^{+}$ ٤ في المزرعة في فترة مداها بين ٥ إلى ٧ أسابيع . وعندما توضع مثل هذه الخلايا المتحولة في الهامسترات hamesters (حيوانات قارضة مثل الجرذ) فإنها تسبب فيها أوراما سرطانية . ويعتبر المرض الذي يتسبب عن ڤيروس HTLV-1 نادرا ، فيما عدا مناطق توطن endemic على الرغم من أنه يعتقد بأن الڤيروس ، قد ينتشر في الجماعات التي تكون مهددة بخطر الإصابة ، مثل مدمني المخدرات بالحقن في الوريد . ويرتبط ڤيروس HTLV-2 بشكل أقل شراسة من اللوكيميا ، يعرف بلوكيميا الخلية الشعرية hairy-cell leukemia ، ومثل ڤيروس HTLV-1 ، فإنه يمكنه أن يحول الخلايا في المزرعة ، ويشارك نفس آلية العمل المؤقت transacting التي أظهرت أنها تحتوي على چين تات (تات – ٢ = tat 2).

وفى الخلاصة ، يمكن تقسيم الڤيروسات العكسية المسببة للوكيميا إلى ثلاث مجموعات ، تبعا لتركيبها الوراثي ولآليتها الإمراضية . وتحتوي ڤيروسات اللوكيميا المزمنة ، مثل لوكيميا ڤيروسات الفأر فقط على المورث الڤيروسي الأساسي ، الذي يشفر لبروتينات المحور core ولإنزيم النسخ العكسي وبروتينات الغلاف . ولڤيروسات اللوكيميا الحادة والساركوما acute leukemia or sarcoma تتابع آخر ل ح ن د DNA sequence يعرف بچين السرطان onc gene الذى ينظم نمو الخلية . أما المجموعة الثالثة ، التي تشمل ڤيروسات HTLV-1 ، HTLV -2 ، فإنها تحتوي على چينات تات ، مع قدرتها على استحثات إنتاج إنترليوكين – ٢ في الخلايا الليمفاوية التي سبق وصفها .

ولا يسبب ڤيروس الأيدز HIV تحولا ، هو بهذا لا يعد مسؤولاً مباشرة عن السرطانات الليمفاوية lymphomas وأورام الجلد skin tumours التي توجد لدى مرضى

الأيدز . إن العامل الحرج في الأيدز ، هو ارتباطه بالنقص المناعي immunodeficiency الذي يتداخل interferes مع الوظائف العادية لآليات الرقابة surveilance المناعية . ومن ثم فيمكن مقارنة هذه الأورام بالإصابات الانتهازية opportunistic infections المميزة للأيدز .

وترتبط عموما الأورام الحلمية papillomas الناتجه عن ڤيروس الورم الحلمى للإنسان papillomavirus مع حالات النقص المناعي (ص٤١١) والأورام التي يستحثها ڤيروس إبشتاين - بار EBV (ليمفومابيركيت Burkitt's lymphoma)

المناعة ضد الأورام Immunity to Tumours

يمكن توضيح أن سرطانات carcinomas القناة المعدية المعوية ، تحتوي على أنتيچين غائب من خلايا معى البالغين العاديين ، لكنه يوجد في تلك الخاصة بالأجنة . ويطلق على هذا الأنتيچين **الأنتيچين السرطاني الجنيني** (**carcinoembryonic antigen** **CEA**) الذي وجد في دم المرضى ، بمثل هذه الأورام ، والذين يبدو أن خلاياهم الليمفاوية ، لها القدرة على أن تعمل في المعمل ضد خلايا أورامهم المزروعة ، بما يتناقض مع الخلايا الليمفاوية الضابطة ، حيث لا يكون لها تأثير .

وتوجد ثمة نتائج مقلقة إلى حد ما ، عن استخدام المصل المضاد للخلايا الليمفاوية antilymphocytic serum (ALS) لدى الإنسان بغية التثبيط المناعي عند زراعة الأنسجة (ص٣٦٢) . ولو أنه نسبة صغيرة ، لكنها معنوية من الحدوث المتزايد للأورام لدى مثل هولاء الأفراد ، كما يبدو محتملا ، بأن ذلك يرجع إلى تثبيط آليات المراقبة المناعية . ومما يدعو للاهتمام أيضا ، ملاحظة أن مختلف عقاقير التثبيط المناعي ، والأشعة السينية تعمل مثل المصل المضاد للخلايا الليمفاوية (A L S) على الأنسجة الليمفاوية ، وهي في العديد من الحالات مولدات سرطانية carcinogens كما أنها أيضا عوامل مثبطة مناعيا . وفي أحدث التجارب التي أجريت لاختبار آثار التثبيط المناعي ، بواسطة المصل المضاد للخلايا الليمفاوية ، على حدوث الورم ، فللمرة الثانية لم تكن النتائج قاطعة . وكما هو في حالة الفئران مستأصلة الغدة الزعترية thymectomized زاد حدوث الورم الموضعي عقب استعمال مولدات السرطان الكيميائية ، وبعد المعاملة بالمصل المضاد

للخلايا الليمفاوية، وتوجد تقارير عن دراسات تكشف اللوكيميات التلقائية عند الفئران المعاملة بالمصل المضاد للخلايا الليمفاوية. تشمل كلا من الزيادة والنقص في معدل حدوث الورم، ومازالت المشكلة بعد من غير حل.

إن نسبة حدوث السرطان لدى الإنسان، هي الأعلى عند طرفي الحياة وما يحدث في هذه الأوقات بالضبط، أن يكون الجهاز المناعي في أدنى كفاءته. وتشير كل هذه الملاحظات للدور المهم الذي يؤدين بالآليات السليمة في حفظ الجسم خاليا من الخلايا السرطانية الطافرة mutant غير المرغوب فيها.

ويوجد نقاش مهم بين علماء المناعة، فيما يتعلق بالخلايا المعينة من الجهاز المناعي، التي قد تكون مسؤولة عن **آليات المراقبة surveillance** لتتعامل مع الخلايا السرطانية، أو خلايا العائل التي تتبدل بطرق أخرى. فمن المعروف بأن خلايا – ت محللة الخلايا cytolytic T - cell (خلايا Tc) هي مفتاح الخلايا الفعالة في الهجوم المناعي ضد الأورام التجريبية. ويشير دليل حديث لدى الإنسان لوجود أنتيجينات الورم، التي تستحث خلايا – ت محللة الخلايا. وقد تتخلل infiltrated الأورام غالبا باللاقمات الكبيرة، وأن نقل هذه الخلايا في حالة منشطة إلى فئران، تحتوي على أورام تجريبية، قد بين على أن هذا يؤدي إلى تثبيط الورم. ولا يوجد شك في أن اللاقمات الكبيرة، لها القدرة على التعرف المرتبط بالسطوح (فى وجود أو عدم وجود الجسم المضاد) لمختلف المواد الغريبة (مثل الخلايا الحمراء)، وأنه ليس منطقيا الافتراض بأن هذه المقدرة، يمكن أن تمتد للتعرف إلى الخلايا السرطانية.

وقد تم حديثا التعبير عن وجهة نظر بواسطة بعض علماء مناعة الأورام، التي تقدم مدخلا بديلا لفكر المراقبة المناعية. وتعتمد هذه على الفشل في تحكم النمو، والتمايز وليس على الهروب من المراقبة المناعية. ومن غير المفهوم تماما الآليات المناعية، التي تحدد التجديد الذاتي للقدرة التكاثرية في عشائر الخلايا، وتمايزها إلى خلايا ناضجة. وتشير المعرفة التي اكتسبت من دراسات على نواتج الخلية الليمفاوية ت، على أن لبعضها مدى واسعًا من التأثير على الخلايا الليمفاوية، والخلايا التي من أصل دموي haemopoietic. ويوجد دليل متزايد على وجود اتصال أسي reciprocal communication بين الجهاز المناعي وأجهزة أخرى (مثل جهاز الغدد الصماء العصبية

neuroendocrine). ويمكن للاضطراب (عدم الاستقرار) في هذه الأجهزة التنظيمية أن يحدث اضطرابًا في الانتشار السرطاني homeostasis العادي، ولذا يصبح التجديد الذاتي للقدرة التكاثرية لخلية معنية دائما، على حين يثبط التمايز إلى خلايا ناضجة. ومن ثم فإن عواقب مثل هذه السلاسل من الأحداث، قد تؤدي إلى تكاثر غير متحكم فيه - وهو نمو الورم.

أنتيچينات الورم Tumour Antigens

ويمكن الاستدلال من المناقشة السابقة، بأنه من أجل أن يتفاعل الجهاز المناعي ضد الخلايا الورمية، فإن هذه الخلايا يجب أن تتغير بطريقة ما، بحيث لا يمكن التعرف إليها كخلايا الذات. وأن هذا في الواقع يكون مدعما بالعديد من أمثلة الأورام، التي وجد أنه يتكشف بها **أنتيچينات جديدة** **new antigens** كجزء من تركيب خلاياها.

ويمكن تقسيم أنتيچينات الورم إلى مجموعتين كبيرتين: هذه التي تكون فريدة unique لورم معين، بمعنى نوعي الورم tumour- specific . وتلك التي وإن كانت توجد على الخلايا العادية، تكون مختلفة نوعيا، أو كميا على الخلايا الورمية، وتطلق عليها الأنتيچينات المرتبطة بالورم tumour associated antigens. ومن المرجح بأن تكون المجموعة الأولى أهدافا جيدة للاستجابة المناعية. أما المجموعة الأخيرة، فإن أفضل توصيف لها يكون بواسطة الأنتيچينات السرطانية الجنينية oncofetal. ويمكن أن يتم التعبير عن هذه الأنتيچينات على بعض الخلايا العادية عند طور معين من التمايز. وأفضل مثال على ذلك، هو الأنتيچين السرطاني الجنيني carcinoembryonic antigen الموجود في أورام القناة المعدية المعوية. ولا يوجد هذا البروتين السكري عادة على قولون البالغين، ولكن فقط في المعي. ويمكن أن يوجد الأنتيچين السرطاني الجنيني في المصل، ولكنه لسوء الحظ ليس علامة marker (دلالة) يمكن الاعتماد عليها للاستدلال على الورم مثل الجروح الالتهابية inflammatory lesions مثل التي تحدث في التهاب البنكرياس pancriatitis والتهاب القولون colitis حيث تؤديان للتعبير عن الأنتيچين. ومع ذلك، فإن بيان مستوى الأنتيچين السرطاني الجنيني (CEA) يعتبر مفيدا في توقع predicting الاستجابة لعلاج أورام القولون. ويوجد أنتيچين سرطاني

جنيني آخر، هو ألفافيتوبروتين alphafetoprotein الذي يفرز عاديا بواسطة الكبد في مصل مرضى الكبد، وأورام الخلية الجنينية germinal cells وتوجد أنتيچينات أخرى في الخلايا العادية، قد تنتج بإفراط بواسطة الخلايا الورمية، وتشمل أنتيچينات خلية - ت سي دي - ٥ (CD5) في اللوكيميا الليمفاوية المزمنة chronic lymphatic leukaemia ، و CD 10 في اللوكيميا الليمفاوية الحادة acute .

وتوجد أمثلة عديدة عن تكوين الورم، تبدو مرتبطة مع هذه الأنتيچينات. إذ يستحث ڤيروس SV_{40} أوراما لدى القرود، وڤيروس ساركوما راوس Rous sarcoma لدى الدجاج وڤيروس بوليوما polyoma لدى الفئران. فالأورام المستحثة لدى الفئران، بواسطة ڤيروس بوليوما قد ظهر حديثا، بأنها تتكون من نوعين من الخلايا، تلك الخلايا التي تكون سرطانية عند تقديمها لفأر آخر، وخلايا لا تستطيع أن تعيش بعد إعادة زراعتها transplantation. ويبدو محتملا بأن الخلايا الأخيرة تتدمر بواسطة الجهاز المناعي، لأنها تحمل أنتيچينات على سطوحها، يمكن تمييز أنها غريبة. وعندما تزرع خلايا من نوع غير قابل لإعادة الزراعة nontransplantable في المعمل تظهر متباينات variants التي تكون قد فقدت قدرتها الأنتيچينية antigenicity ويمكنها بذلك أن تنقل الورم. وقد رفع ذلك إمكانية المحاولات، لإزلة الخلايا السرطانية، وذلك بزيادة التفاعل المناعي ضدها، الذي قد ينتج عنه انتخاب للمتباينات غير الأنتيچينية، التي سوف تسمح بانتشار الورم.

وثمة مقارنة بين الأنتيچينات النوعية للورم بأنتيچينات التوافق النسيجي الضعيفة histocompatibility (ص٣٤٩) قد وجد أن قوتها تتباين لمختلف المجموعات المسببة aetiological . وقد وجد أن الساركومات sarcomas المستحثة بميثيل كولانثرين methylcholanthrene لدى الفئران تكون أقوى أنتيچينيا عن الساركومات المماثلة المستحثة بثنائي بنزأنثراسين dibenzanthracene. ومن بين أورام الڤيروسات، تكون الليمفومات المستحثة بڤيروس مولوني Molony virus- induced lymphomas لدى الفأر قوية أنتيچينيا تماما، على حين أن عامل جروس Gross agent يستحث أوراما مماثلة، لكن تكون أنتيچيناتها النوعية للورم ضعيفة جدا. ومسايرًا للنتيجة بأن نوعية أنتيچينات الورم تتباين، حتى مع المولد السرطاني الكيميائي الواحد، إذ توجد نتيجة تعني أن قوة هذه

الأنتيچينات تتباين أيضا. وقد تم التعرف إلى هذه الأنتيچينات كبروتينات سكرية سطحية وكأنتيچينات، داخل خلوية تتبع عائلة البرتينات المستحثة بالإجهاد stress والمستحثه بالصدمة الحرارية. كما وجدت أيضا أنتيچينات مماثلة في السرطانات المستحثة بالچينات السرطانية في الخلايا الليفية fibroblast . وقد ظهرت وجهة نظر حديثا، بأن بروتينات الصدمة الحرارية هذه، قد تعمل كحاملات للببتيدات مولدة المناعة immunogenic peptides التي قد تكون مسؤولة عن تقديم الببتيدات بواسطة جزيئات قسم - ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) وبذا تؤدي إلى التعرف بواسطة الخلايا الليمفاوية -ت محللة الخلايا.

آليات مناعية Immune Mechanisms

بما أنه ثبت أن التغيرات الأنتيچينية، تحدث في الخلايا السرطانية، وأن العمليات المناعية تكون ظاهريا مشمولة بتفاعل الجسم ضد الأورام، لذا يكون السؤال هو: كيف يمكن في الحقيقة لأي ورم، أن ينمو وينتشر في كل أنحاء الجسم، في مواجهة التفاعل المناعي للجسم؟ إن بعض العوامل التي تضرب tip التوازن لصالح نمو الورم، قد تم فعلا مناقشتها في ضوء علاقتها بالعيوب المركزية في الاستجابة المناعية.

وكما لوحظ أعلاه فإن بعض أنتيچينات الورم - النوعية، لا تكون قوية أنتيچينيا وبالتالى تكون درجة المناعة الناتجة غير كافية، لتسبب طرد الورم سريع النمو. وقد وضح في التجارب المعمولة على الفئران، التي لديها أورام ابتدائية مستحثة بمولدات السرطان الكيميائية، أنه إذا كان الفأر قد سبق تحصينه pre- immunized بخلايا ورمية (مثبطة بالإشعاع السيني) فإن الحيــوان عندئذ يمكنه أن يكون حالة مناعة، بنقل خلايا الورم الحية، مع الأخذ في الاعتبار بأن عدد الخلايا المنقولة، لا تكون كبيرة جدا حتى لا تتغلب على overcome المناعة المستحثة.

ومن المعروف جيدا السلوك الاجتماعي الشاذ للخلايا الورمية، بمعنى أنها تفشل عادة في أن تكون التصاقات adhesions مستقرة بين خلوية. وليس من المستغرب أن يكون التفاعل بين الخلايا الورمية وخلايا الجهاز الليمفاوي بالمثل شاذا، مؤديا إلى هروب الخلية الورمية من التأثيرات عالية السمية الخلوية للخلايا الليمفاوية.

وهناك طريق آخر يمكن به للأورام أن تهرب من انتباه الخلايا الليمفاوية المحسسة sensitized ضد أنتيچينات الورم، الذي يكون بواسطة **النز (الإفراز) shedding** من الورم، الذي يعطي فيضا excess من الأنتيچين. ويعتقد بأن وجود مثل هذا الأنتيچين في مصل المرضى بالمرض السرطاني، يفسر التأثير المثبط لمثل هذا المصل على السمية الخلوية للخلايا الليمفاوية للورم. ويمكن تصور أن الأنتيچين الخالي من الورم، أو معقدات الأنتيچين/ الجسم المضاد أنه يستعمي blindfold الخلايا الليمفاوية المحسسة، وبالتالي يمنعها من التعرف والاتصال بخلايا الورم ذاتها.

وقد وضحت التجارب التي أجريت معمليا، بأنه يمكن لمعقدات أنتيچين الورم/ الجسم المضاد أن تتداخل مع التأثيرات السامة خلويا بشدة على الخلايا الليمفاوية، افتراضا بواسطة منع تجاور الخلايا الليمفاوية لسطح الخلية الورمية. وقد قدم دليل حديث مبني على دراسات، أجريت على الخطوط الخلوية السرطانية للفئران murine دليلا مدعما لحجب masking التكوينات الفوقية epitopes الأنتيچينية في الأورام، بواسطة الجسم المضاد، لذا فإن الورم القوى أنتيچينيا يستمر في النمو، على الرغم من وجود مناعة سامة للخلايا وسيطة - بالخلية.

ويمكن للجسم المضاد المتزايد مع أنتيچينات سطح الخلايا الورمية، أن يستحث تحويرا modulation في التعبير عن الأنتيچين. ويؤدي هذا إلى نز (إفراز) shedding الأنتيچين وإعادة توزيع الأنتيچين في غشاء الخلية الورمية. وبناء عليه لا يكون متاحا له أن يتفاعل مع الجسم المضاد. ويمكن أن توجد الأنتيچينات الورمية المحمولة على العقدة الليمفاوية الموضعية، في كميات كبيرة كافية لاستحثات التحمل tolerance أيضا، ولتصطاد الخلايا الليمفاوية المحسسة داخل العقدة المتخللة infiltrated .

وتنشأ إمكانية أن النواتج الورمية من غير الأنتيچينات، يمكن أن تتداخل مع المناعة، فعلى سبيل المثال من المعروف أن البروستاجلاندينات prostaglandins تقلل التعبير عن جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الخلايا المقدمة للأنتيچين، كما يمكنها أيضا أن تثبط نشاط الخلية القاتلة طبيعيا Nk.

ويمكن للأورام ذات التوليد المناعي immunogenic العالي أن تظهر في وجود جهاز مناعي سليم. وقد أدى هذا لاستحثات منطقة تحمل منخفضة low - zone tolerance

بواسطة الاستحثات المتكرر لكميات صغيرة من الأنتيچين. وقد أطلق على هذا مصطلح التسلل sneaking through الذي فيه يتكيف الجهاز المناعي خلال عملية انتخاب لنمو الورم.

وتوجه الانتباه في السنوات القليلة الأخيرة القليلة إلى دور تحت عشائر subpopulations الخلايا الليمفاوية - ت (متضمنة الأنشطة المساعدة والمثبطة) في توليد خلايا نوعية سامة للخلايا specific cytotoxic cells وأجسام مضادة ضد الأورام. إن تكشف الخلايا الليمفاوية - ذات نشاط مثبط، يمكن بيانه في الفئران، عندما يكون عبء burden الورم قد أصبح عظيما. وقد عزي أيضا تثبيط الاستجابات المناعية لدى كل من الفئران والإنسان إلى أنشطة الخلايا الليمفاوية - ب واللاقمات الكبيرة.

وبذا يكون مرجحا أن الاستجابة المناعية ضد أنتيچينات الورم، تكون متحورة modified بمتنوع من الطرق (الجدول رقم ١ ,٨) مع عواقب من الصعب جدا توقعها. ومن المرجح أن الفهم الدقيق لدور الجهاز المناعي في المناعة ضد الورم، سوف يمكن الحصول عليها فقط، عندما تحلل الاستجابة الموضعية عند موقع الورم. وبذا، على سبيل المثال، فإن تقدير دور تثبيط خلية - ت، قد يكون من الضروري أن يأخذ في الحساب فقط تلك الخلايا الموجودة في بيئة الورم.

جدول رقم (١ ,٨). القيود على مناعة السرطان Restrictions on tumour immunity.

التثبيط المناعي بمكونات الخلية السرطانية
الحجم المفرط للورم
عوامل محسنة أو قافلة
التحوير الأنتيچيني لأنتيچينات الورم
تكشف تثبيط خلية - ت
وجود الخلايا الورمية في موقع ليس عرضة inaccessible للجهاز المناعي

وفي أورام الفئران المرتبطة بالڤيروسات التي تنتقل عموديا مثل فيروس جروس Gross virus، لا يوجد دليل على استجابة مناعية نوعية ضد الڤيروس، أو الورم، وبأنه يفترض أن وجود الڤيروس من وقت التكشف المبكر للحيوان، يؤدي إلى التحمل المناعي ضد الڤيروس. ولم يكن مثمرا البحث عن موقف مماثل في أورام الإنسان كما أن الفحص النسيجي للأورام وللعقد الليمفاوية المرتبطة به كلها تشير إلى غياب التحمل.

ووجد غالبا أن النقص المناعي غير النوعي يكون مرتبطا مع الأورام، سريعة النمو لدى الإنسان، ولكنه من غير الواضح ما إذا كان هذا سببا أو تأثيرا. ويبدو أن المرضى بأورام مبكرة لا يظهرون عادة نقصا في التنافس المناعي immunological competence وأن هذا يظهر فقط بعد النمو الورمي الشامل تماما. ويعتقد بأن هذا يرجع إلى ظهور الخلايا الليمفاوية - ت المثبطة وقد فسر ذلك بأنه عقبي لنمو الورم، فضلا عن كونه فشلا لآلية المراقبة المناعية المبدئية.

ملخص الآليات المناعية الفعالة

Summary of Immune Effector Mechanisms

تعد استجابة خلية - ت ضد أنتيجينات الورم مع مساعدة الخلايا المقدمة للأنتيجين مسؤولة عن تنشيط الجهاز المناعي. وتعد استجابات خلايا - ت سي دي ٤ $^{+}$ ($CD4^{+}$) وسي دي ٨ $^{+}$ ($CD\,8^{+}$) ذات أهمية عظمى في مناعة الأورام، ويمكنها أن تكون وسيطا في استئصال eradication الورم. ويلخص الجدول رقم (٢ , ٨) أدوار مختلف خلايا الجهاز المناعي. ويوجد أحيانا الجسم المضاد ضد الورم antitumour في مصل المريض، ويمكن أن يعمل بواسطة التحلل الوسيط بالمكمل، أو بواسطة سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية (ADCC). وقد تكون سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية آلية أكثر أهمية عن التحلل بالمكمل.

وتكون الخلايا القاتلة طبيعيا، وخاصة إذا نشطت بالسايتوكاينات مثل إنترليوكين -٢ وإنترفيرون جاما، سامة خلويا للخلايا السرطانية. ويعتقد بأنها خط الدفاع الأول ضد الأورام كما أنها تستدعي مؤخرا بعد استحثاث خلية - ت.

جدول رقم (٢ ,٨). ملخص المناعة ضد الخلايا السرطانية.

المناعة الطبيعية	الخلايا القاتلة الطبيعية، الخلايا المتعادلة متعددة الشكل neutrophil polymorphs واللاقمات الكبيرة المنشطة.
المناعة المكتسبة	الخلايا القاتلة الطبيعية مضخمة بإنترفيرون جاما من خلايا - ت المنشطة بأنتيچين الورم.
التأثيرات الإيجابية	اللاقمات الكبيرة بعد فعل ليمفوكاينات عامل تثبيط هجرة اللاقمة الكبيرة، وعامل تنشيط اللاقمة الكبيرة MAF وعامل الجذب الكيميائي chemotactic الناتجة من خلايا -ت المنشطة بأنتيچين الورم. اللاقمات الكبيرة والخلايا القاتلة K. cells التي تتعرف إلى الجسم المضاد على الخلايا الورمية، بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة Fc (سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية ADCC). مكونات المكمل المنتجة في الاستجابة الالتهابية، التي تكون جاذبة كيميائيا للخلايا المتعادلة، وتسبب إطلاق الإنزيم من اللاقمة الكبيرة.
التأثيرات السلبية	PGE2 من اللاقمات الكبيرة والخلايا الورمية يثبط نشاط الخلية القاتلة طبيعيا NK.

وتشمل محللات الخلايا cytolysins للخلايا الورمية: العامل سام الخلايا من الخلية القاتلة طبيعيا والبرفورينات perforins والمحللات الخلوية (السايتولايسينات) cytolysins والسموم الليمفية lymphotoxins وعامل نخر الورم tumour necrosis. وليس من المفهوم آليات عملها، فالبرفورين لدى الفئران، والذي يظهر ٢٧ ٪ تناظرا للحمض الأميني مع C9 له كتلة جزيئية مماثلة، ويشارك في المحددات الأنتيچينية.

العلاج المناعي للسرطان Cancer Immunotherapy

توجد أربعة مداخل رئيسية تحت الفحص للعلاج المناعي للأورام، هي:

١ - أن للعلاج المناعي غير النوعى تاريخا طويلا بدءا من استعمال المنتجات الميكروبية وحديثا باستخدام العوامل المخلقة synthetic والسايتوكاينات.

٢ - استخدام الأجسام المضادة النوعية ضد الورم (العلاج المناعي السالب) لتكون وسيطة في الوظائف الفعالة للأجسام المضادة، أو كحاملات للمواد الكيميائية الإشعاعية radiochemicals وعوامل العلاج الكيميائي أو السموم toxins.

٣ - نقل خلايا -ت من مانح كان قد حصن بأنتيجينات الورم (علاج مناعي تكيفي adoptive).

٤ - التحصين النشيط لاستحثات مناعة واقية ضد خلايا السرطان البازغة emergent أو الموجودة existing.

العلاج المناعي غير النوعى Non - specific Immunotherapy

العلاج المناعي السالب والمستحثات المناعية

Passive immunotherapy and immunostimulants

إن المدخل الذي تعقد عليه معظم الآمال في هذا الشكل من العلاج، هو باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة النوعية ضد الورم tumour- specific monoclonal antibodies المربوطة، إما بالسموم مثل سم الدفتيريا، أو بالريسين ricin (من الخروع) أو بعوامل من شأنها أن تثبط تكاثر الخلية مثل اليود - ١٣١ (^{131}I) أو العقاقير سامة الخلايا. وإمكانية أخرى لها نتائج أولية واعدة، وهي باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لنوع الذات anti- idiotypic monoclonal والمصنوعة ضد السرطانات الليمفاوية lymphomas لخلية - ب - وهنا يكون الجلوبيولين المناعي المعبر عنه على السرطان الليفاوى هو الهدف.

في السنوات الأخيرة حدث رواج vogue للعوامل المعروف بأنها ستحث خلايا الأنسجة الليمفاوية بطريقة غير نوعية وصارت شكلا من العلاج المناعي للسرطان. وقد اشتق هذا الاهتمام من عمل في فرنسا بواسطة ماثيه Mathe´ الذي استخدم العلاج

باسيللاس - كالميت - جورين BCG كجزء من علاج اللوكيميا الليمفية lymphoblastic leukaemia لدى الأطفال. وقد ظهر أن فترات الشفاء تكون مطولة. وإمكانية قيمة **الاستحثاث غير النوعي non- specific stimulation** للجهاز المناعي، تشير إلى العمل بعامل مثل *كورينيباكتيريام بارڤام* *Corynebacterium parvum*. فالفئران المحقونة *بكورينيباكتيريام بارڤام* *C.parvum* قد بينت، مع إعطاء علاج كيميائي قوي مضاد للورم، شفاء كاملا لدى ما يقرب من ٧٠٪ من الفئران المستحثة بها الساركوما كيميائيا. وقد وجد التأثير فقط عندما تشاركت المعاملتان. وقد بينت تجارب أخرى أن باسيللاس كالميت جورين BCG كان أكثر فعالية، إذا أعطي أسبوعيا، أو أكثر قبل حقن خلايا الورم. وقد وضحت هذه النتائج، أن العلاج لا يكون من المرجح فعاليته في وجود ورم مؤسس، ما لم تؤخذ خطوات لتقليل كتلته بواسطة العلاج بالعقاقير، أو بالأشعة السينية. وقد أشار دليل حديث إلى أن هذه العوامل الميكروبية، هي مستحثات للسايتوكاينات، وإلى أن هذه الأخيرة تكون على الأقل مسؤولة جزئيا عن التأثيرات الضد سرطانية antitumour. وليس واضحا في الوقت الراهن ما هي العوامل، التي تحدد ما إذا كان الورم سيستجيب لهذه العوامل، أم لا، كمالا تتوقع الاستجابات في الحالات الفردية من المرضى.

يمكن أن تبين *كورينيباكتيريام بارڤام* وبي سي جي (BCG) المحقونتين مباشرة في أورام الفأر، أنهما تسببان تثبيط نمو الورم بشدة. ويبدو أن التأثير يعود بدرجة كبيرة إلى استجابة مناعية وسيطة بالخلية ضد أنتيچينات الكائن الدقيق التي تنجذب فيها الخلايا الليمفاوية إلى موقع الحقن بأعداد كبيرة، ويبدو أنها تعمل ليس فقط على الأنتيچينات البكتيرية، ولكن أيضا على خلايا الورم المحيطة.

ومثال آخر لهذه الكائنات، هو أنها **تنشط activate** اللاقمات الكبيرة للحيوانات المحقونه بطريقة، يمكن أن توضح في المعمل in vitro بأنها تصبح ذات سمية خلوية لخلايا الورم المزروعة. ومن الصعب التأكد من أن هذا الأثر يعمل في الكائن الحي in vivo ولكن من الممكن على الأقل عندما تكون الخلايا الورمية دوارة circulating في مجرى الدم أو حرة في تجويف الجسم، أن اللاقمات الكبيرة المنشطة يمكن أن تصطادها وتدمرها.

إنترفيرون ألفا Alpha- interferon

هذا الإنترفيرون متاح حاليا تجاريا في كل من الشكل المهندس وراثيا genetically engineered والشكل المحضر من خلايا الخطوط الخلوية الليمفوبلاستويد lymphoblastoid cellولقد رخص به بواسطة لجنة الأمان على الأدوية Committee on Safety of Medicines لعلاج الشكل النادر من لوكيميا مثل لوكيميا الخلية الشعرية hairy cell leukemia . وهو لا يزال تحت المحاولة trial لمتنوع من الأورام الأخرى بما فيها لوكيميات، وليمفومات. ويقترح الدليل الأولي أنه قد يكون ذا قيمة لعلاج ليمفومات غير هودجكينية non hodgkin's lymphomas . وتم أيضا حقنه في مواقع ورم موضعي، مثل الذي في المثانة bladder والتجويف البريتوني peritoneal cavity وإنه من المأمول أن هذه المحاولات قد تؤسس قيمتها لعلاج أورام المثانة والمبايض ovarian tumours . ولا يزال إنترفيرون ألفا أيضا تحت الدراسة لاستخدامه في علاج السرطان الجلدي المتعدد (ميولوما) multiple myeloma وساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma . وقد استخدم على اتساع شكل من إنترفيرون ألفا أعد من الخلايا البيضاء البشرية في كوبا، وذلك لعلاج بعض الأمراض الڤيروسية متضمنة حمى الدنجي dengue fever ولعلاج أشكال من سرطان الزور.

ولإنترفيرون ألفا بصفة عامة تأثير موقف للخلية cytostatic ويثبط نمو الورم، كما أنه يعدل أفعال خلايا الجهاز المناعي. ويعتقد بأن التأثير الضد ڤيروسي antiviral يكون راجعا للتغيرات المستحثة بالإنترفيرون في الإنزيمات الداخل خلوية، تلك التي تقفل التكاثر الڤيروسي. وبغية تقليل التأثيرات الجانبية للجرعات الكبيرة من الإنترفيرون، فإن اختبارات تجرى باستخدام تزاوجات conjugates من الإنترفيرون والجسم المضاد وحيد النسيلة المهدف على targeted at خلايا ورم القولون. وقد أثبتت طريقة مماثلة فعالية في المعمل، في منع تكاثر الخلايا المصابة بڤيروس إبشتاين - بار. إن تشابك الإنترفيرون مع داء سام للخلية (مثل سيزبلاتينام cisplatinum) قد بين أنه يكون فعالا ضد خلايا الورم المزروعة من سرطان الرئة lung cancer .

أشكال أخرى للعلاج المناعي

Other Forms of Immunotherapy

بينت الخلايا الليمفاوية للإنسان والفأر المزروعة في وجود إنترليوكين - ٢ أنها تظهر نشاطا سام خلوي ضد متنوع كبير من الخلايا الورمية. وتسمى هذه الخلايا الخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاين lymphokine activated killer cells (ALK) (انظر ص١٧٥). وقد بينت دراسة في البشر أنه يحدث اختزال ٥٠ ٪ في كتلة الورم في ١١ من ٢٥ من المرضى بمختلف أنواع الورم. وهناك مدخل آخر قد تم اقتراحه (مبنيا على تجارب في الفئران) يتضمن حقن كميات صغيرة من إنترليوكين - ٢ أوإنترفيرون جاما، حيث من المرجح أنهما ينشطان خلايا - ت سامة الخلايا والخلايا القاتلة طبيعيا. ولا يعتمد نشاط الخلية القاتلة طبيعيا NK على التعبير عن الأنتيچينات، بواسطة الخلايا الورمية، وإنه يجب على خلايا - ت سامة الخلايا Tc- cells أن تمد بالذاكرة المناعية للأورام التي لا تعبر عن الأنتيچينات.

فى الخلاصة، فإنه يبدو ممكنا من العلاج المناعي، وأنه قد يكون له دور مهم في مستقبل علاج المرض السرطاني. ويبدو مرجحا بأنه يكون أكثر فعالية، عندما تكون كتلة الورم صغيرة، أو يمكن اختزالها بالعلاج الكيميائي. إن الاختفاء التلقائي للأورام والشفاء الكامل للمرضى يفسران عادة بأنهما تدخل إلهي divine intervention. والتفسير الذي يعد مقبولا بشدة لمثل هذه الظواهر، هو أنه لبعض الأسباب الأخرى اعتبارا، فإن التوازن بين نمو الورم والتفاعل المناعي ضده يكون قد حسم tipped لصالح الاستجابة المناعية.

ويستخدم العلاج الكيميائي على اتساع في مكافحة النمو الورمى، لكن الخلايا الورمية يمكنها أن تكون (تولد) مقاومة لمتعدد العقاقير multidrug resistance. ويبدو أن هذا يعود إلى الضخ الخارجي pumping out للدواء المضاد للسرطان من الخلية، ويتم ذلك بواسطة البروتين السكري بي p glycoprotein. ويمكن نقل البروتين السكري بي بواسطة سايكلوسبورين وبذا لا تستبعد سريعا الأدوية المضادة للسرطان. وفي المحاولات للعلاج بسايكلوسبورين مقترنًا مع العلاج الكيميائي، يعطى سايكلوسبورين على ٣ فترات أسبوعيا، من أجل أن يقلل تأثيراته فى الجهاز المناعى (انظر ص٣٦٢).

إن الصعوبة العظمى التي تواجه اختصاصي الأورام oncologist في استخدام العلاج المناعي، هى أنه يوجد في الوقت الراهن فهم غير كامل عن العلاقة بين الأورام والجهاز المناعي، التي لا تمكن من اتخاذ القرارات المنطقية rational عما إذا كان العلاج المناعي سوف يكون ذا قيمة في أى موقف معين. وتتركز الجهود الحالية بشدة على القواعد التجريبية empirical basis التي قد تكون نظريا قابلة للعمل، لكن خلفية المعلومات تكون غير مناسبة، لتمد بالأساس العلمي الأصيل للعلاج. وفي هذا الشأن، يجب أن تتخصص بوضوح المصادر المتاحة، حتى نهاية العمل، والبديل الجذاب من محاولة صنع شكل آخر من العلاج المناعي يجب أن تقاوم. ومع ذلك، فإن تاريخ التقدم الطبي مليء بالأمثلة عن الملاحظات التجريبية، التي وجد أن لها قيمة علاجية حقيقية. وبرغم ذلك، فمن المحتمل أن يكون حقيقيا القول، بأنه في معظم الحالات، التي حدثت قبل التقدمات الضخمة الحديثة في التقدم العلمي، في علوم أحيائية الخلية والأحيائية الجزيئية، وبأن ذلك لم يعد مبررا، لأن نبعد جانبا عن الفحص العلمي النظامي لحالة المرض.

مراجع مختارة

Burnet FM 1962 The integrity of the body . Oxford University press, London

Burnet F M 1970 Immunological surveillance. Pergamon Press, London

Chirigos M.A 1977 Control of neoplasia by modulation of the immune system. Raven press, New York

Currie G A 1980 Cancer and the immune response, 2 nd edn, Edward arnold,London

Heberman R B 1983 Basic and clinical tumour immunology . Martinus Nijhoff, Boston

Klein G 1985 Viruses as the causative agents of naturally occurring tumors. In Advances in viral oncology, Vol 5. Raven Press, New york

Lachmann P J , Peters D K (Eds) 1982 Clinical aspects of immunology, 4 th Edn. Blackwell , Oxford

Manson L A 1991 Does antibody dependent epitope masking permit progressive tumour growth in the face of cell- mediated cytotoxicity. Immunology Today 12: 352-355

Odd L J (ed) 1991 Cancer current Opinion in Immumology 3 : 643 - 705 Stites DP, Terr A I (Eds) 1991 Basic and clinical immunology . Appleton and Lange, Norwalk, Conn .

الفصل التاسع

المرض المناعي
Immunopathology

● الأهداف ■ فرط الحساسية ● نوع١ : فرط الحساسية المباشر ● نوع ٢ : السام للخلايا ● نوع ٣ : المعقد المناعي ● نوع ٤ : الوسيطة بالخلية أو المتأخرة ■ حالات النقص المناعي ● نقص آليات المناعة الطبيعية ● العيوب الابتدائية ● العيوب الثانوية ● المظاهر الإكلينيكية ■ العلاج الوراثي ● المناعة الذاتية ● الأمراض الأخرى المرتبطة بحالات المناعة الذاتية ● الأجسام المضادة كعقبى لتلف النسيج ● مراجع مختارة.

الأهـــداف

باستكمال هذا الجزء سوف يكون القارئ قادرا على :

١ - التمييز بين تفاعلات فرط الحساسية النوع المتأخر والمباشر.

٢ - وصف تفاعلات فرط الحساسية anaphylacic (نوع ١) والوسائط الفارماكولوجية المسؤولة.

٣ - وصف التفاعلات سامة الخلايا cytotoxic (نوع ٢) وسمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد الوسيط - بالخلية.

٤ - وصف تفاعلات المعقد السام (نوع ٣) مع تقديم مثالين.

٥ - استعراض التفاعل المتأخر الوسيط بالخلية الليمفاوية، مع سرد نوعين شائعين من العوامل المستحثة.

٦ - وصف دور الخلايا البيضاء الحمضية eosinophils في المناعة.

٧ - التفريق بين مجموعتي حالة النقص المناعي immunodeficiency.

٨ - إعطاء ثلاثة أمثلة عن عيوب الابتلاع.

٩ - إعطاء مثالين عن نقائص المكمل ووصف توابعهما.

١٠ - إعطاء مثالين عن كل مما يلي: حالة النقص المناعي الابتدائية، وحالة النقص المناعي الثانوية. وصف الطرق المعملية لتشخيص كل واحد والعلاجات المتاحة.

١١ - وصف ثلاث آليات إمراضية محتملة، يمكن أن ينتج عنها حالات المناعة الذاتية.

١٢ - وصف الأسس الوراثية للاستعداد لأمراض المناعة الذاتية.

١٣ - وصف الدور المحتمل لتحمل خلية - ت في التحكم في خلايا - ب المنتجة للجسم المضاد الذاتي.

١٤ - تقديم مثال لمرض المناعة الذاتية، ووصف الاختبارات المعملية المستخدمة في تشخيصه.

فى الفصول السابقة من هذا الجزء، تم اعتبار الجهاز المناعي في منظور دوره في الحماية من الإصابة، أو تكشف الورم وفي لفظ زرع الأعضاء، أو التفاعل لخلايا الدم المنقول. ويمكن اعتبار مثل هذه الاستجابات كميزة للعائل، حيث إنها تعني إزالة المادة الغريبة. وكما تم ملاحظته في الفصل الخامس، تكون الحماية مصحوبة أحيانا بتوابع لاتعد ميزة للعائل، كما تم توضيحها بالنتيجة finding بأن المعقدات المناعية يكون لها تأثيراتها في الكلى، وفي أماكن أخرى. وفي مواقف أخرى، فإن وظائف الجهاز المناعي تتأثر بتعرضه لعوامل معدية، وفي حالات نادرة لعيوب موروثة. وقد أشير في الفصل الرابع إلى أن تحمل الذات لدى الأفراد العاديين، والمقدرة على التمييز بين الذات وغير الذات كان صفة أساسية في تكشف الجهاز المناعي. إن قدرة خلايا الجهاز المناعي، ليست مطلقة، ويمكن أن تنشأ ظروف (غير محددة بصورة كبيرة) حيث يكون التفاعل ضد الذات، أو المناعة الذاتية.

وفى هذا الفصل أعطي تخطيط عام عن هذه الاستجابات المناعية، غير المفيدة تحت ثلاثة عناوين، فرط الحساسية والنقص المناعي والمناعة الذاتية.

فرط الحساسية Hypersensitivity

تم التعرف أولا إلى المناعة، على أنها حالة مقاومة، تعقب الإصابة. ويحمى الجهاز المناعي العائل، ليس فقط من العوامل المعدية، لكنه يتفاعل ضد المادة الغريبة مثل زرع الأنسجة، ومنتجات الدم ومختلف المواد الكيميائية البسيطة، التي لايحمل أي منها علاقة بالعوامل المعدية. ومع ذلك، فإن بعض أشكال التفاعل المناعي. بدلا من أن تعطى حصانة، أو سلامة، يمكنها أن تعطي نتائج قاسية وأحيانا قاتلة. وتعرف هذه **بتفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity reactions** التي تنشأ من استجابة زائدة، أو غير مناسبة لمؤثر أنتيچيني. والآليات التي تؤدي إلى هذه التفاعلات الضارة، هي تلك التي تستأصل عادة المادة الغريبة، ولكن لأسباب متنوعة تؤدي الاستجابة إلى حالة مرض. وعند اعتبار كل من حالات فرط الحساسية الأربع، فإنه من المهم أن نتذكر هذه الحقيقة، وأن نعتبر الآلية الدفاعية المسؤولة، وكيف أنها قد أدت إلى المرض المناعي المشاهد.

وقد اقترحت تقسيمات عديدة لتفاعلات فرط الحساسية، وربما يكون الأكثر قبولا على نطاق واسع، ذلك الذي وضعه كومبس Coombs وچيل Gell. وهذا التقسيم يتعرف على أنواع فرط الحساسية الأربعة، التي سوف نأخذها بالتالي في الاعتبار.

نوع ١: فرط الحساسية المباشر Type I : Anaphylactic

إذا حقن خنزير غينيا guinea pig بجرعة صغيرة من أنتيچين ألبيومين البيض، ovalbumin فإنه لاتشاهد أية تأثيرات عكسية. وعند الحقن ثانية بنفس الأنتيچين في الوريد بعد فترة نحو أسبوعين، فإنه من المرجح ظهور حالة تعرف بـ **صدمة الحساسية anaphylactic shock**. ويصبح الحيوان بلا راحة، ويبدأ في مضغ chewing وحك أنفه، ويبدأ في الصفير wheeze كما قد تظهر لديه تشنجات convulsions ويموت. ويطلق على جرعة البدء initiation من الأنتيچين مصطلح جرعة التحسيس sensitizing

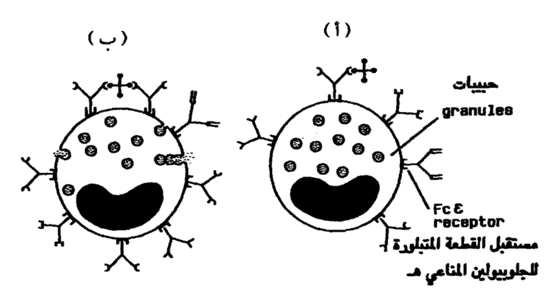
dose أما الثانية، فتعرف بجرعة الصدمة shocking dose. وقد بين الفحص التشريحي بعد الموت post-mortum تقلصا contraction في العضلات الناعمة خاصة في الشعيبات bronchioles والشعب الهوائية bronchi وتوسيع dialation في الشعيرات الدموية capillaries. وقد شوهدت تفاعلات مماثلة لدى البشر خاصة بعد لسعة النحلة bee stingأو الحقن بالبنيسيللين لدى الأشخاص المحسسين sensitized . كما شوهدت التفاعلات الموضعية localized لدى المرضى بحمى القش hay fever والربو asthma. وفي كل هذه المواقف يستجيب العائل host للحقنة الأولى بإنتاج الجلوبيولين المناعي هـ(IgE) ويحدد مستوى IgE المنتج ضد أنتيچين معين ما إذا كان تفاعل الحساسية سوف ينتج أم لا عند إعادة التعرض re - exposure لنفس الأنتيچين.

الآلية Mechanism

عندما يتعرض الجهاز المناعي لأول مرة لأنتيچين، فإنه سوف يستجيب بوضع التفاعل موضع التنفيذ، الذي يؤدي إلى آليات دفاع العائل، التي سوف تتصدى بفعالية للمادة الغريبة. وقد تم استعراض العمليات المسؤولة وبعض آليات التحكم مبكرا. ويعتمد هذا التفاعل الذي قد تولد على عدد من العوامل شاملا نوع الأنتيچين، وطريقة دخوله، والجرعة وأيضا التكوين الوراثي للعائل. وسوف تبدأ الاستجابة السائلية لأي أنتچين بإنتاج IgM ومع الوقت فإن الأنواع المناظرة Isotypes الأخرى سوف تنتج. وينتج لدى الأفراد العاديين مستويات منخفضة جدا من IgE. ومع ذلك، فإن الأفراد الحساسين atopic، هؤلاء الذين لديهم استعداد وراثي للحساسية، يستجيبون لمؤثرات أنتيچينية معينة، بتخليق كميات أكبر من IgE.

ويصبح IgE المنتج مرتبا مع نوعين من الخلايا، الخلايا الحلمية mast cells والخلايا القاعدية basophils. وقد تم وصف نوعين من الخلايا الحلمية، وكلاهما يرتبط مع IgE ولكن يختلفانgranular في توزيعهما التشريحي (في النسيج المخاطي أو الضام)، والمحتويات المحببة واستجابتيهما لعوامل النمو. والخلايا القاعدية هي خلايا بيضاء توجد بمستويات منخفضة جدا فقط في الدم. وتمتلك كل أنواع الخلايا هذه مستقبل الميل للجزء Fc من IgE. وسوف ينتج الفرد في الوضع العادي مستويات قليلة جدا من

IgE ضد العديد من التكوينات الفوقية. وسوف ينعكس هذا المجال من الأجسام المضادة على سطح الخلية، بمعنى أنه سوف يوجد العديد من جزيئات IgE ولكن سوف يكون لأغلبها نوعيات مختلفة (الشكل رقم ١, ٩أ). فسوف ينتج الفرد الحساس نفس الكميات المنخفضة جدا من IgE ضد أغلب الأنتيچينات ولكنه سوف يخلق كميات أكبر نسبيا من IgE ضد أنتيچينات معينة، مثلا مسببات فرط الحساسية allergins.



شكل رقم (١, ٩). نوع فرط الحساسية ١. يحرر وسائط من الخلية الحلمية والقاعدية بواسطة الربط المتقاطع لـ IgE الممسوك (أ) فرد عادى ينتج مستويات منخفضة من IgE ضد العديد من التكوينات الفوقية المختلفة. وترتبط جزيئات IgE هذه نوعيا بمستقبلات Fc على سطح الخلايا الحلمية والقاعدية (ب) فرد حساس atopic ينتج مستويات عالية من IgE ضد مؤثر معين (+). فكما في (أ) يرتبط IgE بمستقبلات Fc على سطح الخلايا الحلمية والقاعدية ولكن نظرا لأنه توجد كمية أكبر والتي تتعرف إلى تكوين فوقي معين، فإنه من الممكن أن تحصل على ربط متقاطع لـ IgE الممسوك عندما يوجد الأنتيچين. ويسبب هذا إزالة التحبب degranulation مع تحرير الوسائط المتكونة.

وسوف تصور هذه الخلايا الحلمية والقاعدية ثانية لدى هذا الفرد صورة المصل، ولكن في هذا الوقت توجد نسبة عالية من IgE المرتبط بالسطح ضد تكوين فوقي معين (الشكل رقم ١, ٩ ب). علاوة على ذلك، فإنه في نوع الحساسية - ١، ترتفع مستويات IgE في عدد من المواقف الأخرى (الجدول رقم ١, ٩) وتخزن الجزيئات. والجزيئات

النشبطة أحيائيا والمسؤولة عن تعبيرات فرط الحساسية نوع -١ داخل حبيبات الخلايا الحلمية والقاعدية، أو تخلق بعد إطلاق الخلايا. وتعد الإشارة لتحرير أو إطلاق هذه الجزيئات بمثابة الربط المتقاطع بين IgE الممسوك بالسطح وبين الأنتيچين. ولكي يحدث هذا، فيجب أن يكون الانتيچين على الأقل ثنائي التكافؤ divalent فيما يتعلق بالتكوينات الفوقية المتعرف إليها، وكذلك الترتيب الفراغي لـ IgE على الخلية المستجيبة، والذي يجب أن يحدث. وإنه من المرجح أن يحدث هذا لدى الشخص العادي إلى درجة تكون مستبعدة، نتيجة للتوزيع الفراغي لجزيئات IgE النوعية. ومع ذلك، فإنه لدى الفرد المصاب بالحساسية، فإنه من المرجح حدوث الربط - المتقاطع حيث إن جزيئات IgE التي تتعرف إلى نفس الأنتيچين، من المرجح أن تكون قريبة من بعضها بعضاً على سطح الخلية.

جدول رقم (١ ,٩). أسباب ارتفاع IgE الكلي.

من الحساسية: Allergic	
الرشح Rhinitis	
الربو Asthma	حساسية لمسببات فرط الحساسية البيئية
التهاب الجلد Dermatitis	
دون حساسية Non allergic	
مرض الرئة الأسبرجللوزي Aspergillosis	
دون حساسية	حساسية تعقب تعرض القصبات الهوائية والرئات.
الإصابات الطفيلية	مناعة واقية ضد الطفيل
IgE من الخلايا الليمفاوية السرطانية (myeloma)	سرطان خلية بلازما
مرض الارتعاش العضلي المصحوب بتوسع الشعيرات الدموية ataxia. telangictasia	احتمال عيب في خلية ت المثبطة
عرض ويسكوت - ألدريش Wiskott - Aldrich Syndrome	الأصل غير معروف

وفى كلتا الحالتين، فإن تكوين قنطرة bridging من IgE على سطح الخلية سوف يقود لتحرير الوسائط بتنشيط التفاعلات الكيموحيوية الشلالية cascade متضمنة تحول فوسفاتيدل إينوزيتول Phosphatidyl inositol وأيونات كالسيوم $Ca2^{+}$ وإنزيمات مختلفة. وتؤدي هذه العملية لإفراز محتويات الحبيبة granule في النسيج المحيط، وإلى تحرير حمض أراكيدونيك arachidonic من دهون الغشاء، الذي يكون مادة وسطا لإنتاج الوسائط المخلقة حديثا (الجدول رقم ٢, ٩).

جدول رقم (٢, ٩). الوسائط التي تطلق من الخلايا الحلمية بربط IgE المتقاطع بالأنتيجين أو سموم فرط الحساسية (c3 or c5a)

تكوينية constitutive (سابقة التكوين في الحبيبات)	
هستامين	الاستجابة المبدئية الالتهابية بزيادة نفاذية الشعيرات واتساع الأوعية
هيبارين	يعمل كمضاد للتجلط
عوامل الجذب الكيميائي للخلايا الإيوسينوفيلية والمتعادلة	الجذب الكيميائي للخلايا الإيوسينوفيلية والمتعادلة
عامل تنشيط الصفائح الدموية	تكوين للخثرات الدقيقة microthrombi
تربتيز Tryptase	إنزيم محلل البروتين
مستحثة induced (عن طريق المسارات الأيضية لحمض أراكيدونيك).	استجابة التهابية مبكرة بالتأثير المقلص للقصبات والجذب الكيميائي
ليكوترينات (LT) : LTC4 , LTD4	
بوستوجلاندينات وثرومبوكسينات prostglandins,thromboxane	استجابة التهابية متأخرة، تقلص في القصيبات وتوسيع الأوعية مع انتفاخ وإفراز مخاطي.

وتشمل الوسائط سابقة التكوين الهستامين histamine وهيبارين heparin وعددًا من عوامل الجذب الكيميائي chemotactic factors وعامل تنشيط الصفائح (PAF) وينتج في بعض الأنواع ٥ - هيدوكسي تربتامين 5-hydroxytryptamine (سيروتينين serotonin)، بدلا من، أو مع، الهستامين. والهستامين هو الأكثر وفرة والأسرع في العمل من كل هذه المواد. فهو يستحث تقلص العضلات الناعمة وتوسيع الأوعية الدموية ويزيد من نفاذية الأوعية الدموية؛ وكلها مسؤولة عن أعراض فرط الحساسية السابق وصفها. وتقوم الجزيئات الأخرى سابقة التكوين في جذب الخلايا إلى الموقع، أو تكون لها أفعال مثل الهستامين. وتسبب النواتج الأيضية لحمض الأراكيدونيك - الليكوترينات leucotrienes والبروستوجلاندينات والثرمبوكسانات thromboxanes - نفس التأثير، مثل هستامين، ولكن أكثر بطئا، وعلى مدى زمني أطول. ومما يجب التأكيد عليه، أن هذه هي العملية الالتهابية العادية، وأن هذه الجزيئات تؤدي دورا مهمًا في دفاع العائل العادي. ولكنه فقط عندما يصبح الموقف خارج اليد، ويكون هناك تحرر متدفق من هذه المواد، غالبا إلى الحد، الذي يعطي إشارة غير ملائمة، عندئذ تتكشف فرط الحساسية.

وحيث إن الخلايا الحلمية توجد في النسيج المخاطي والضام، فإن التعرض لمسببات فرط الحساسية، يمكن أن يؤدي إلى مدى واسع من الأعراض. ومن المرجح أن تتكشف فرط الحساسية الجهازية systemic إذا حقنت المادة المسببة للحساسية داخليا parenterally، كما هو في حالة عقار مثل: البنيسيللين، أو بقرصة، أو لسعة من حشرة. وتتسبب أعراض صعوبة التنفس dyspnoea مع تقلص القصبات bronchospasm وانتفاخ الحنجرة laryngeal oedema، ونقصًا في ضغط الدم، وأحيانا الموت بواسطة تحرر وسائط mediators في الجهاز الدوري. ومن ناحية أخرى، فإذا جاء أنتيجين على اتصال مع الغشاء المخاطي التنفسي، مثل حبوب لقاح الحشائش، أو البقايا الحيوانية في البراز لتراب الكنس والحلم mites فإنه تتكشف لدى الفرد المحسس أشكال موضعية local من الحساسية مثل حمى القش hay fever أو الربو asthma. فإذا حدث اتصال بين الغشاء المخاطي للأمعاء لشخص قابل للإصابة مع الأنتيچين المضبوط، مثل البندق، والسمك أو الفراولة عندئذ يحدث شكل من التفاعل المختلط، الذي يمكن أن يتكشف

بأعراض معوية، وطفح جلدي (حكة urticaria) وفي بعض الأحيان أعراض الربو.

وعادة تكون مستويات الأفراد العاديين من IgE منخفضة، وقد اتضح أنه كلما كان المستوى أعلى، كما تعاظمت فرصة الميل لفرط الحساسية. ويوجد ارتباط عائلى قوي مع تكشف فرط الحساسية. فإذا لم يكن لأي من الأبوين تاريخ من فرط الحساسية، عندئذ تكون هناك فرصة ١٥٪ للنسل في أن تتكشف فيهم تفاعلات فرط الحساسية. ويرتفع هذا إلى ٣٠٪ إذا كان أحد الأبوين متأثرا، وإلى نحو ٥٠٪ إذا كان كلا الأبوين يعانيان. وتوجد علاقة مع الخلايا البيضاء البشرية من الأنواع البسيطة haplotypes لدى العائلات، لكن لم يتم التعرف إلى ارتباط مع نوع الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ النوعية. وتشتمل العوامل الأخرى المسؤولة على درجة التعرض للمحسسات، الحالة الطبيعية للفرد، ووجود إصابات مزمنة أو إصابات ڤيروسية حادة.

الاختبارات الاكلينيكية Clinical tests

يمكن تحديد السبب المحتمل في تفاعلات فرط الحساسية للفرد، باختبار الجلد البسيط skin test . وتقدم كميات صغيرة من مستخلصات عالية النقاوة من مولدات الحساسية allergens الشائعة تحت الجلد. وحيث إن موضع الحقن يكون صغيرا، فإنه يمكن اختبار العديد من مختلف المواد، في نفس الوقت، على ظهر الشخص. وفي أقل من ٣٠ دقيقة سوف يرى تفاعل بثرة wheal والتهاب flare المتسبب بواسطة إطلاق وسائط mediators، عند موضع الحقن للمادة (المواد) المتسببة. كما توجد أيضا اختبارات نوعية معملية متاحة، لقياس مستويات الجلوبيولين المناعي هـ(IgE) الكلية والنوعية.

العلاج Therapy

عند اعتبار آلية فرط الحساسية، فإنه يبدو مرجحا، بأنه توجد طرق عديدة تتداخل مع تفاعل الحساسية. وأبسطها هو تجنب الاتصال مع مولدات الحساسية المعروفة. فلدى العائلات ذات نزعة disposition للحساسية، فإنه ينصح بتجنب لبن البقر للأطفال الصغار جدا، حيث إن ذلك يمكن أن يكون مولدا قويًا للحساسية. فبمجرد أن يحسس sensitized فإن تجنب مولد الحساسية يعد احتياطا معقولا. وسوف

يكون ذلك أسهل، إذا كان مولد الحساسية على سبيل المثال بقايا dander حيوانية، عما لو كانت قد حدثت من حبوب لقاح حشائش.

إن منع الأنتيچين من الوصول إلى الجلوبيولين المناعي هـ (IgE) المثبت على الأنسجة، يمكن أيضا أن يكون تأثيرا مستحبا. وقد كانت هذه هي النظرية وراء العلاج من إزالة التحسيس desensitization therapy. إذ تحقن جرعات صغيرة للغاية من مولد الحساسية، على مدى فترة طويلة من الوقت، مع الزيادة التدريجية في الكمية. ويعد هذا العلاج ناجحا لنسبة من المرضى، لكن بعض الأفراد لا يستجيبون مطلقا ولدى الآخرين تكون الفائدة قصيرة الأمد. ولا يزال من غير المعروف الآلية الدقيقة التي وراء هذا العلاج المناعي immunotherapy. ولدى بعض المرضى يرتفع الجلوبيولين المناعي جـ (IgG) ضد الأنتيجين، ويعتقد بأن هذا الجسم المضاد القافل blocking سوف يكسح الأنتيجين، قبل أن يصل إلى الجلوبيولين المناعي هـ (IgE) على الخلايا الحلمية. وكما هو متوقع تكون هذه الطريقة أكثر فعالية جدا في منع أشكال فرط الحساسية الجهازية، عن الموضعية، حيث لا يستطيع الأنتيچين أن يدخل أبدا إلى الدم. ومع ذلك، فحيث إن إنتاج الجلوبيولين المناعي هـ (IgE) يكون معتمدا على خلية- ت فإن الفوائد من حقن كميات صغيرة من الأنتيچين، قد يكون لها علاقة بإنتاج التحمل tolerance أو حتى تأثيرات خلية - ت المثبطة.

ويتضمن علاج الحساسية ذات الأعراض symptomatic استخدام مضادات الهستامين antihistamines والاسترويدات القشرية corticosteroids لقفل تأثيرات الوسائط المنطلقة. ويرفع ثيوفيللين theophyllene مستوى أدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic - AMP وبذا يثبط إطلاق الوسيط، على حين أن كروموجليكات الصوديوم sodium chromoglycate وأيزوبرنالين isopernaline يرتبطان بالمستقبلات الأخرى على الخلايا الحلمية، ليجعلاها مقاومة للإطلاق.

دور الجلوبيولين المناعي هـ Role of IgE

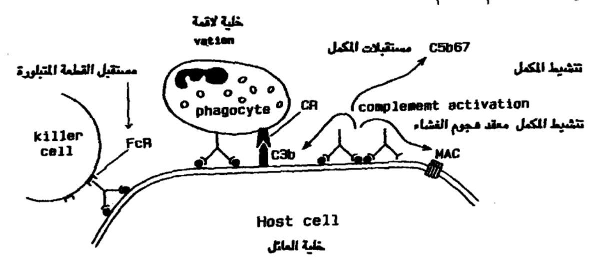
كما أشير إليه أعلاه، فإن الوسائط الموجودة في الخلايا الحلمية تؤدي دورا مركزيا في الالتهاب inflammation. إن الإطلاق المحكوم بالعطب الفيزيائي لمنتجات لتفاعل

مناعي مثل سموم الحساسية anaphylatoxin أو الجلوبيولين المناعي هـ سوف تكون ذات فائدة ملحوظة للعائل المصاب. وقد أشير إلى تضمين الجلوبيولين المناعي هـ في التحكم في الديدان الطفيلية، وهي مشكلة صحية تبتلي afflicts ثلث تعداد العالم. وتدخل أنتيچينات من الديدان الطفيلية الجسم خلال مخاطيات المعي ثم تدخل العقدة الليمفاوية الصارفة draining . وينتج عن نوع الأنتيچين وموقعه وربما عوامل أخرى إنتاج الجلوبيولين المناعي هـ النوعي. وسوف يرتبط هذا الجسم المضاد النوعي للدودة بخلية حلمية مخاطية ناضجة في العقدة الليمفاوية. وسوف تترك هذه الخلايا العقدة الليمفاوية، وتهاجر عن طريق الأوعية الليمفاوية والقناة الصدرية والدم عائدة للمخاطيات mucosa فإذا عبرت أنتيجينات الدودة الغشاء المرتبط بالجلوبيولين المناعي هـ بعدئذ، سوف تطلق الوسائط. ويؤدي هذا إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية، وإلى جذب الخلايا الأيوسينوفيلية والخلايا المتعادلة إلى المكان. كما سوف تسمح أيضا نفاذية الأوعية الزائدة بتوارد Influx المكمل والجلوبيولين المناعي ج. وتساعد كل هذه الآليات على استبعاد الطفيل.

نوع ٢ : السام للخلايا Type II : Cytotoxic

إذا تفاعل جسم مضاد مع تكوين فوقي epitope على الخلية، عندئذ يمكن للخلية أن تتدمر بعدد من الآليات (الشكل رقم ٢ , ٩). فيمكن أن تبتلع الخلية بواسطة الخلية الملتقمة، عن طريق اختزال شحنة السطح الناتجة عن طريق التفاعل مع الجسم المضاد وبواسطة التحسيس المباشر. والأخذ بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة، أو الأخذ بواسطة مستقبل المكمل بعد تنشيط المكمل، بواسطة معقدات الأنتيچين/ الجسم المضاد. ويمكن أن يكون تنشيط المكمل وسيطًا في موت الخلية، وعمل معقد هجوم الغشاء membrane attack complex. كما يمكن أيضا أن تهاجم الخلية بآلية محللة خلويا cytolytic متميزة، تحتاج إلى وجود خلية نوعية مستهدفة مرتبطة بالجسم المضاد. ولاتستطيع الخلايا المبتلعة أن تبتلع خلويا الأهداف الكبيرة، لذا فإن محتويات الحبيبة والجسم المحلل تطلق في مواجهة للهدف المحسس مسببة تدميره. ويتم التعرف إلى القطعة المتبلورة، لهذا الجسم المضاد المرتبط بواسطة الخلايا الفعالة، التى تدمر الهدف

من خلال إطلاق مركبات سامة خارج خلوية . وتؤدي سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية (ADCC) بواسطة كل من الخلايا النخاعية myeloid غير اللاقمة (المتعادلة والأيوسينوفيلية ووحيدات الخلية) وبواسطة الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة، التي تم تسميتها « خلايا قاتلة Killer cells». وهذه الخلايا القاتلة هي بالتأكيد خلايا قاتلة طبيعيا، تتعرف إلى تركيب الخلية الهدف غير المعروفة في غياب الجسم المضاد، ولكنها يمكن أن تستخدم الجسم المضاد، إن وجد.



شكل رقم (٢ ,٩). نوع فرط الحساسية نوع – ٢ . ويكون النقص عبارة عن إنتاج جسم مضاد يرتبط بسطح خلية العائل. ويوجه الجسم المضاد ضد تكوين فوقي (●) والتي يمكن أن تكون جزيئا من الذات، وفي مرض مناعة ذاتية autoimmune disease، أو جزيئًا مثل دواء أو منتجا ميكروبيا ادمص سلبيا على سطح الخلية. ويمكن للجسم المضاد المرتبط أن يستحث عطب الخلية بواسطة عدد من الآليات الفعالة. ويمكن للجسم المضاد وحده أو بارتباطه conjunction مع مكونات المكمل أن يحسس opsonize الخلية، ومن ثم تستطيع الخلايا اللاقمة أن تتعرف إلى الخلية وأن تبتلعها باستخدام مستقبلات القطعة المتبلورة FcR أو مستقبلات المكمل CR. وسوف تنتج معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد C3b الذي يعمل كمحسس opsonin لكن معقد هجوم الغشاء membrane (MAC) attack complex يمكن أيضا أن يتولد ليعطى تحللا مباشرا. ويمكن لتحلل المتفرج bystander lysis، الوسيط بواسطة C5b67، أن يؤثر في الخلايا المجاورة مضيفا إلى مساحة النسيج المتأثر. ويمكن أن ينتج عن الربط التقاطعى لمستقبلات القطعة المتبلورة Fc إنتاج شقوق الأكسجين oxygen radicals ومركبات أخرى بواسطة الخلايا اللاقمة، التي لاتكون قادرة على ابتلاع الدقائق الكبيرة. ويمكن أيضا أن تتولد سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية، بواسطة الخلايا القاتلة. وسوف تؤدي كل هذه الآليات إلى تدمير خلية العائل، وإلى استحثات استجابة التهابية .

ويمكن أن تبدأ تفاعلات نوع - ٢ بواسطة ارتباط جسم مضاد بمكون أنتيچيني من الخلية، ويشمل تأثيرا محللا خلويا، يرى في حالة نقلات الدم غير المتطابق mismatched وفي عدم التوافق incompatibility لعامل ريزاس Rhesus. وسوف يؤدي إنتاج أجسام مضادة ضد خلايا المريض الخاصة إلى أمراض المناعة الذاتية. وتوجد أجسام مضادة ذاتية autoantibodies ضد خلايا الدم الحمراء للشخص ذاته في مرض فقر الدم المحلل، للدم في المناعة الذاتية autoimmune haemolytic anaemia. ولدى المرضى بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis توجد أجسام مضادة تدمر في وجود المكمل خلايا درقية الإنسان. ويؤدي تنشيط شلال المكمل بواسطة الأجسام المضادة الذاتية ضد المتكتلات القاعدية glomerular basement إلى عطب الكلى لدى المرضى المصابين بعرض جودباستير Goodpasture's syndrome. ويتسبب الوهن العضلي الثقيل myasthenia gravis بواسطة نزع stripping مستقبلات أسيتيل كولين acetylcholine من الصفائح الطرفية للعضل، بواسطة الأجسام المضادة الذاتية. إن الآليات المحتملة، لأن تعطي هذا المرض المناعي الذاتي، سوف تناقش مؤخرا.

وتوجد أمثلة عديدة من هذه التفاعلات السامة خلويا، أو المحللة خلويا، التي يمكن أن تتسبب بواسطة تفاعل مناعة ذاتية ضد المواد الغريبة، المتصلة بأغشية خلايا الدم الحمراء، أو الخلايا البيضاء، أو الصفائح. ومن أشهر هذه الأمثلة لهذه الظاهرة أرجوانية سيدورميد Sedormid purpura (المئزرية apronal). إن تعقيد complexing الدواء سيدورميد مع الصفائح الدموية، ينتج عنه استحثات استجابة جسم مضاد موجه ضد الصفائح المدمص عليها، بعدئذ يرتبط هذا الجسم المضاد بالصفائح، التي يكون الدواء متصلا بها، ويسبب تدميرا للصفائح الدموية، وظهور الطفح الأرجواني purpura. ونتيجة لتوضيح الآلية لهذا المرض بواسطة أكرويد Ackroyed في لندن، فقد تم سحب سيدورميد من الاستخدام. وهذا النوع من التفاعل، ربما يكون أكثر انتشارا كما هو معروف بصفة عامة. إن متنوعا من الأمراض المعدية، نتيجة لكائنات سالمونيلا salmonella وبكتيريا السل mycobacteria تكون لها علاقة بأنيميا التحلل الدموي. ويوجد دليل، خاصة في الدراسات عن إصابات السالمونيللا، بأن التحلل الدموي،

إنما يكون نتيجة لتفاعل مناعي ضد السم الداخلي البكتيري من عديد التسكر الدهني lipopolysaccharide الذي يصبح مغطيا على خلايا الدم الحمراء للمريض.

إن العمل السليم للعديد من الخلايا والعمليات، إنما يكون محكوما برسل كيميائية chemical messengers، مثل الهرمونات والناقلات العصبيةneurotransmitters، التي تعمل عن طريق الارتباط بمستقبل على سطح الخلية المستجيبة. وينقل بعدئذ هذا التفاعل على سطح الخلية إلى داخل الخلية ويؤشر signals للخلية بأن تؤدي النشاط المطلوب. فمثلا، يرتبط الهرمون المنشط للغدة الدرقية thyroid stimulating hormone (TSH) المنتج بواسطة الغدة النخامية pituitary gland لمستقبل نوعي على الخلايا الدرقية. ويؤدي هذا إلى تنشيط إنزيم أدينيلات سايكليز adenylate cyclase الموجود بالغشاء، وإلى إنتاج رسول ثانوي، هو أدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic - AMP الذي يستحث نشاط الغدة الدرقية. وينتج أفراد معينون جسما مضادا ضد مستقبل الهرمون المنشط للغدة الدرقية TSH الخاص بهم، الذي لايؤدي إلى تدمير الخلية، لكنه يحاكي تأثير الهرمون المنشط للغدة الدرقية. وبناء عليه، فيوجد استحثاث للخلايا، وإنتاج مفرط من هرمونات الغدة الدرقية.

وبناء عليه، ففي نوع ٢ من فرط الحساسية، يكون إنتاج جسم مضاد ضد مركب الذات، أو ضد أنتيچين غريب مرتبط بسطح الخلية، أو عامل معد أو مادة حاملة سببا في تفاعلات العطب. ويتسبب العطب بواسطة تنشيط آليات دفاع العائل في تجهيز غير مناسب.

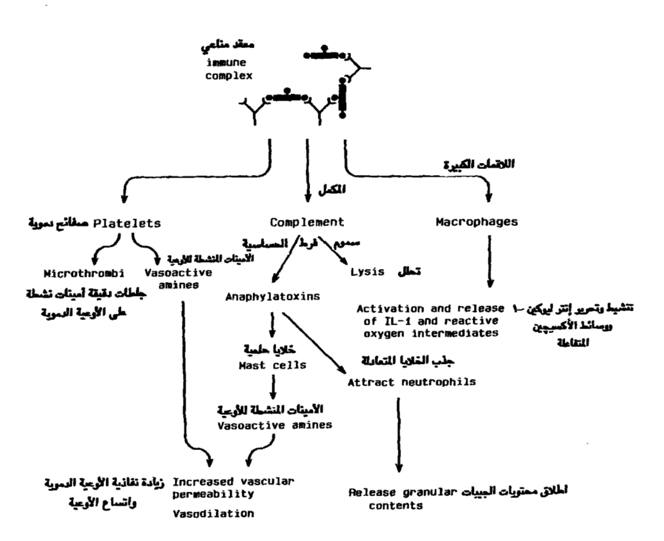
نوع ٣: المعقد المناعي Type III: Immune Complex

كما سبق وصفه، عندما يرتبط أنتيچين ذائب مع جسم مضاد، فإن الحجم والشكل الفيزيائي للمعقد المناعي المتكون، سوف يعتمد على الكميات النسبية للمركبات المشاركة (الشكل رقم ٢٢, ٣). وسوف تعتمد كميات الأنتيجين والجسم المضاد المطلوبة، لتكون تجمعا كبيرا على قسم الجسم المضاد، وعلى تكافؤ الأنتيجين وعلى أشياء أخرى. وتحت الظروف المناسبة، يمكن للمعقدات المتكونة، أن تترسب من المحلول. ويصل تفاعل الترسيب أقصاه، عندما يعرف بالتساوي equivalence

وسوف تتكون معقدات كبيرة . وتعد وحيدات الخلايا واللاقمات الكبيرة ، وباستخدام مستقبلات القطعة المتبلورة Fc ، شديدة الكفاءة في الارتباط ، وإزالة المعقدات الكبيرة . ويمكن لنفس هذه الأنواع من الخلايا أيضا ، أن تستبعد المعقدات الأصغر المصنوعة في وجود وفرة من الجسم المضاد ، ولكنها تكون غير كافية نسبيا في إزالة تلك المتكونة في وفرة من الأنتيچين . وتزال أيضا المعقدات الكبيرة بواسطة الخلايا البيضاء ، والمتعادلة ، لكنها غير كفء في إزالة تلك الصغيرة الذائبة . وإذا ظهر موقف يقلل وفرة الأنتيچين ، بعدئذ لاتزال المعقدات المتكونة ، ويمكن أن يطلق مثابرتها استجابة التهابية حادة . ويعد هذا جزءا من استجابة العائل العادي ضد الإصابة ، ومع ذلك ، إذا ثابر المعقد ، أو أصبح مضادا في الأنسجة بعدئذ ، فإن التفاعلات المناعية المرضية immunopathological سوف تعقب . وبهذا فيبدو نوع - ٣ من فرط الحساسية عبارة عن نقص في النظم ، متضمنا الخلايا اللاقمة والمكمل ، التي تزيل المعقدات المناعية ، أو إذا كان الجهاز مثقل الحمل ، وأن المعقدات قد أعطيت فرصة لتصبح مترسبة في الأنسجة . ويحدث هذا الوضع الأخير ، عندما لاتستبعد الأنتيچينات على الإطلاق ، مثلما هو الحال مع الإصابة المثابرة بكائن ميكروبي ، أو المناعة الذاتية والاتصال المتكرر مع عامل بيئي .

إن ضرر النسيج الذي ينتج من ترسيب معقدات مناعية ، يتسبب بواسطة تنشيط المكمل والصفائح الدموية والخلايا المبتلعة ، وهو في جوهره استجابة التهابية حادة (الشكل رقم ٣ , ٩) . وسوف ينتج عن تنشيط المكمل إنتاج سموم فرط الحساسية anaphylatoxins , $C3_a$, $C5_a$ ، التي تثير الخلايا الحلمية لتحرر محتويات حبيباتها . وتؤدي هذه الزيادة في نفاذية الأوعية الدموية ، وفي عوامل الجذب الكيميائي إلى تدفق الخلايا المتعادلة ، التي تبدأ في إزالة المعقدات المناعية . وأثناء هذه العملية تتحرر من الخلايا المتعادلة محتويات حبيباتها من الإنزيمات محللة البروتين proteolytic enzymes . ويؤدي هذا إلى مزيد من عطب النسيج ، ويكثف الاستجابة الالتهابية ، ويمكن أن تصبح مكونات مسار المكمل متصلة بسطح الخلايا المجاورة مؤدية إلى تحللها .

ويمكن أن تنشط الصفائح الدموية ، لتحرر الأمينات النشيطة على الأوعية الدموية vasoactive amines بواسطة ارتباط المعقدات المناعية بسطوحها ، أو من خلال فعل عامل تنشيط الصفائح الدموية المنتجة ، بواسطة تفريغ حبيبات degranulation الخلايا



شكل رقم (٣, ٩). نوع - ٣ من فرط الحساسية. سوف تنشط المعقدات المناعية عددا من الآليات المناعية. فهي تعمل على شلال المكمل لإنتاج C3a , C5a، وهي سموم فرط الحساسية، التي بالتالي تسبب تفريغ حبيبات degranulation الخلايا الحلمية والخلايا القاعدية. كما يمكن أيضا للمكمل أن يسبب تحللا للخلايا عندما يترسب المعقد في الأنسجة. وسوف تؤدي الأمينات النشيطة على الأوعية الدموية المنتجة من الخلايا الحلمية، والصفائح الدموية إلى اتساع الأوعية وزيادة نفاذية الأوعية، نتيجة لتراجع الخلايا الطلائية الداخلية. وسوف تنجذب الخلايا المتعادلة إلى الموقع وتحاول إزالة المعقدات. فإذا صيدت هذه في الأنسجة فإن بعض الخلايا المتعادلة سوف تجد صعوبة في ابتلاع المعقدات وبالتالي لن تطلق محتويات حبيباتها. وسوف يؤدي هذا إلى عطب أكثر للنسيج. إن تجمع الصفائح، من خلال مستقبلات القطعة المتبلورة Fc، سوف ينتج جلطات دقيقة يمكن أن تؤدي لعطب النسيج عن طريق إحداث نقص دم موضعي ischaemia بمعنى نقص الأكسجين. وربما تجد اللاقمات الكبيرة التي تأخذ المعقدات صعوبة في تدميرها، والاستحثاث المستمر من هذه الخلايا يؤدي إلى إطلاق مختلف وحيدات الكاين monokine وأيضا إلى تنشيط اللاقمة الكبيرة.

الحلمية. إن تجمع الصفائح الدموية بواسطة المعقدات، ينتج عنه أيضا تجلطات دقيقة microthrombi تؤدي إلى قلة دم موضعي ischaemia ومزيد من الضرر للخلية.

وعموما، تعتمد درجة وموقع العطب على النسبة بين الأنتيچين، والجسم المضاد. وعند التساوي equivalence أو زيادة طفيفة لأي من مكوني المعقد يترسب عند موضع حقن الأنتيچين. ويحدث تفاعل موضعي معتدل لنوع - ٣ من فرط الحساسية، بمعنى تفاعل أرثاس Arthus' reaction. وعلى النقيض، فإن المعقدات التي تتكون في وفرة كبيرة من الأنتيچين، تصبح ذائبة وتذهب مع دورة الدم مسببة تفاعلات جهازية أكثر خطورة، بمعنى مرض المصل serum sickness، أو في النهاية تترسب في الأعضاء، مثل الجلد والكلى والمفاصل. وسوف يعتمد هذا المرض وفترة وقته على الحالة المناعية للفرد.

فإذا حقن أنتيچين ذائب داخل الجلد intradermally في فرد يكون لديه جسم مضاد مرسب سابق الوجود Pre - existing بعدئذ يظهر احمرار redness وانتفاخ swelling يصاحبهما حرارة وألم، وذلك خلال بضع ساعات، ثم يزول resolve بعد ٢٤ ساعة. ويكون تفاعل أرثاس هذا نتيجة لترسيب معقد مناعي، عند موقع الحقن غالبا داخل جدر الأوعية الدموية الصغيرة. وينشط المكمل وتبدأ استجابة التهابية. وتحدث هذه التفاعلات لدى الأفراد المصابين بالسكر diabetics الذين يكونون قد تعاطوا العديد من حقنات الأنسولين insulin والذين ينشأ لديهم مستويات عالية من الجلوبيولين المناعي ج (IgC) ضد تحضير الأنسولين (عادة يكون من أصل بقري bovine أو خنزيري porcine). ومع تقديم الأنسولين البشري معاود الارتباط recombinant فإن هذه لن تكون مشكلة بالمرة.

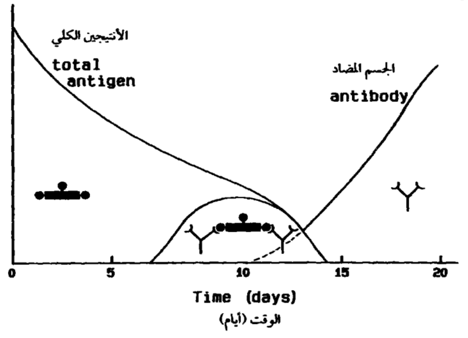
وقد توضح تفاعلات أرثاس في جدر الشعبتين الهوائيتين bronchi أو الحويصلات الهوائية alveolar التفاعلات الربوية asthmatic التي تحدث من ٧ إلى ٨ ساعات بعد استنشاق الأنتيچين. ويتسبب عدد من الحالات المرتبطة بالعمل/ التسلية pastime بواسطة تفاعلات فرط الحساسية نوع - ٣. والذين يعانون يتكشف لديهم صعوبات تنفسية خلال ٦ إلى ٨ ساعات بعد التعرض للأنتيچين. فاستنشاق أنتيچينات موجودة في القش المتعفن mouldy hay يؤدي إلى حالة تعرف برئة الفلاح Farmer's

lung . وحالات مشابهة، يطلق عليها عادة التهابات حساسية الحويصلات الهوائية خارجية المنشأ extrinsic allergic alveolitis توجد في صناعة التخمير brewing حيث يكون عمال شعير التخمير maltworkers محسسين sensitized ضد أسبرجيللاس كلاڤاتاس *Aspergillus clavatus* الموجود بالشعير الملوث، وحتى في صناعة الألبان dairy حيث يتسبب مرض غاسل الجبن cheese washer's disease من بنيسيليام كازياي *Penicillium casei* . ويسبب تراب البراز الجاف للحمام ما يسمى رئة غاوي الحمام Pegion fancier's lung كما أن بروتينات مصل الجرذ rat المفرزة في البول يمكن أن تسبب تأثيرات غير طيبة للمتعاملين مع الجرذ.

ويمكن أن يسبب إطلاق الأنتيجينات من كائن معد لإحداث تفاعل نوع -٣. كما أن عددا من الديدان الطفيلية أيضا، على الرغم من أنها غير مستحبة، يسبب ضررا قليلا، أو لايضر. ومع ذلك، فإذا قتلت الدودة، فإنه يمكنها أن تسكن lodged في الأوعية الليمفاوية، وتبدأ الاستجابة الالتهابية بواسطة معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد التي تسبب قفل blockage الانسياب الليمفى. ويؤدي هذا إلى حالة ما يعرف بداء الفيل elephantiasis الذي فيه يمكن أن يحدث انتفاخ ضخم. وفي بعض حالات السل وساركويدوزيس sarcoidosis والجذام Leprosy والإصابات بالميكروبات السبحية streptococcal ، فإنه يمكن أن ترى جروح التهابية أساسا في الأرجل. ويطلق على هذه باختلافها الحمرة العقدية erythema nodosum والتهاب الأوعية العقدي nodular vasculitis والحمرة المقساة erythema induratum التي قد تكون بسبب ترسيب المعقدات المناعية وإحداث تفاعل أرثاس.

وينتج مرض المصل serum sickness ، كما توحي التسمية لدى الأفراد المحقونين بمصل غريب، وقد تم وصفها سريعا بعد التقديم عن طريق الإعطاء بالحقن، لأغراض علاجية، لمضادة سم الدفتيريا diphtheria antitoxin المعد في الخيول. إذ يستبعد المصل الغريب، أو المادة الأنتيجينية الأخرى، من الدوران على مدى فترة من بضعة أسابيع، ولكن قد تظل كميات كبيرة موجودة عند الوقت، الذي تحدث فيه استجابة مناعية ضد المادة الغريبة (الشكل رقم ٤ , ٩). وينتج عن هذا تكوين معقدات من الأنتيجين/ الجسم المضاد، التي تصبح مترسبة في الأنسجة لتسبب الطفح الهرشي العام general urticarial

rash ومفاصل joints منتفخة مؤلمة . ولتسبب مشاكل عظمى يجب أن تكون المعقدات في الحجم المضبوط . إذ تزال المعقدات الكبيرة بواسطة اللاقمات الكبيرة من الجهاز الشبكي الداخلي reticuloendothelial كما أن المعقدات الصغيرة جدا، تفشل في أن تستحث استجابة التهابية . وأول شيء يحدث هو أنه توجد زيادة في نفاذية الأوعية، نتيجة لإطلاق الأمينات النشيطة على الأوعية vasoactive amines من الصفائح والوسيطة بالمعقد المناعي، أو من خلال الجلوبيولين المناعي هـ(IgE) أو عن طريق إزالة تحبب الخلايا الحلمية الوسيطة بالمكمل . ويؤدي هذا إلى تغيرات في الشعيرات الدموية، مع فصل الخلايا الطلائية الداخلية، ليسمح للمعقدات بأن تصل إلى الغشاء القاعدي . وتعتمد التعبيرات الإكلينيكية على أين تتكون المعقدات، أو أين تسكن - ويكون الجلد والمفاصل والكلية والقلب، أكثر تأثرا خاصة .



شكل رقم (٤ ,٩) . المقرر الزمني لمرض المصل . بعد التعرض لمادة غريبة مثل مصل حيوان xenogenic serum أو دواء، توجد فترة يكون فيها الأنتيجين موجودا . وهذه هي الفترة اللازمة لاستحثاث استجابة مناعية ضد الأنتيجين . وعندما ينتج هذا الجسم المضاد، سوف تتكون المعقدات المناعية في المصل . وأثناء وجود هذه المعقدات المناعية، قد توجد أعراض مثل التهاب الكلى nephritiS والتهاب المفاصل arthritis والهرش urticaria إذا أصبحت المعقدات مترسبة في الأنسجة . وسوف لايمكن الكشف عن الجسم المضاد الحر، حتى يتشبع الأنتيجين بالجسم المضاد . وعندما يكون الأنتيجين قد أزيل في النهاية، فإن مستوى الجسم المضاد سوف يرتفع، وتزال المعقدات وتختفي الأعراض .

ويعتمد موقع الترسيب على عدد من العوامل، مثل إنتاج الأمينات النشيطة على الأوعية، ووجود مواقع ارتباط الأنتيچين، وحجم المعقدات وقسم الجلوبيولين المناعي وعمليات الدم الديناميكية haemodynamic . ففى الكلية، يكون لمعقدات صغيرة القدرة على أن تمر من خلال الغشاء القاعدي لمرشحات الكلى glomerular basement membrane على حين لا تستطيع المعقدات الكبيرة، التي تتراكم بين الطلائيات الداخلية والغشاء القاعدي، أو في الغشاء الأوسط mesangium . ويكون الترسيب أكثر ترجيحا في الأماكن الموجود بها ضغط دم عال ؛ بمعنى في الشعيرات الدموية للمصافي glomerular capillaries، وفي الأماكن التي تحدث فيها تيارات turbulence مثل التي عند التشعب الثنائي bifurcation للوعاء أو عند المرشحات filters مثل الأغشية العصبية choroid plexus أو الجسم المهدب ciliary body للعين. وكلما استمر الجسم المضاد في التخليق، فإن الأنتيچين يزال، وأخيرا يتم إصلاح النسيج.

وتسبب أنتيجينات أخرى غير بروتينات الدم مرض المصل. ففي هذه الأيام من المرجح جدا أن بعض الأدوية تسبب المرض، مثل البنيسيللين penicillin والسلفوناميدات sulphonamides . وسوف يظهر لدى المرضى الأكثر استعدادا طفوحات rashes (هرشية urticarial أو تشبه الحصبة morbilliform أو قرمزية lscdrletinoform)، وحمى pyrexia وآلام المفاصل arthralgia وتورم الغدد الليمفاوية lymphadenopathy وربما التهاب الكلى، الذي يحدث بعد نحو ٨ - ١٢ يوما من إعطاء الدواء. والمرجح أن العديد من الإصابات البكتيرية والڤيروسية، سوف تشتمل على ظهور أعراض متشابهة - طفوحات - وآلام المفاصل وأحيانا دم بالبول haematuria وتزول سريعا، والتي ربما تكون علامة على أن الجسم، إنما يدمر كائنا ممرضا. وفي مواقف أخرى قد تكون الاستجابة ضد الكائن الممرض ذات توابع أكثر خطورة. ففي عقبى التهاب المصافي الكلوية من السبحيات post - streptococcal glomerulonephritis يمكن الكشف عن الأنتيچينات الاستربتوكوكية في المصافي. وفي الالتهاب الكبدي الفيروسي، وجدت المعقدات المناعية الدوارة مرتبطة مع الالتهاب حول الشرياني التعقدي periarteritis nodosa. ويبدو أن العديد من الملامح الاكلينيكية للمرض ذاتي المناعي

الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematous تنتج من التهاب الشرايين arteritis ، وقد وجد ترسيب من الجلوبيولين المناعي (محتمل معقدا مع ح ن د DNA) والمكمل في جروح الجلد ومصافي كلى المرضى بهذا المرض .

نوع-٤ : الوسيطة بالخلية أو المتأخرة

Type IV:Cell-mediated or Delayed

يمكن أن يعرف هذا النوع من فرط الحساسية ، بأنه مستثار نوعي specifically provoked ، وينشأ بطيئا (٢٤ إلى ٤٨ ساعة) ، مختلطا بتفاعل خلوي متضمنا الخلايا الليمفاوية واللاقمات الكبيرة . ولا يحدث التفاعل بواسطة الجسم المضاد الدوار ، ولكن بواسطة الخلايا الليمفية المحسسة sensitized ويمكن أن ينقل transferred لدى الحيوانات المعملية ، عن طريق مثل هذه الخلايا ، ولكن ليس بواسطة المصل . ويرى نوع هذه الاستجابة في عدد من تفاعلات الحساسية ضد البكتيريا ، والڤيروسات والفطريات وفي التهاب الجلد التلامسي contact dermatitis وفي طرد العضو المزروع . والمثال التقليدي لهذا النوع من التفاعل ، هو استجابة التيوبركيولين tuberculin الذي يرى عقب الحقن في الجلد بمشتق البروتين المنقى purified protein derivative (PPD) من عصويات السل لدى الأفراد المحصنين . ويظهر تفاعل التهابي متنفخ في الجلد بعد نحو ٢٤ ساعة ، ويستمر لأسابيع قليلة . ولدى الإنسان ، فإن موضع الحقن يكون متخللا بأعداد كبيرة من الخلايا وحيدة النواة mononuclear وهي أساسا خلايا ليمفاوية ، يصاحبها نحو ١٠ - ٢٠٪ لاقمات كبيرة . وتكون معظم هذه الخلايا في أو حول الأوعية الصغيرة .

وتنشأ الاستجابة العادية الوسيطة بالخلية ، عندما يعطى أول تعرض للأنتيچين عشيرة من الخلايا الليمفاوية - ت الذاكرة النوعية للأنتيچين . وتدور هذه الخلايا باستمرار حول الجسم إلى أن تتقابل مع أنتيچين معبرا عنه على سطح خلية ، مقدمة للأنتيجين بمشاركة من قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجى الأعظم . وهي تستحث بواسطة هذا التفاعل ، لتتكاثر ولتطلق الليمفوكاينات . وتعد الليمفوكاينات مسؤولة عن آليات دفاع العائل الوسيطة بالخلية ، التي تتضمن ليس فقط جذب وتنشيط اللاقمات الكبيرة ، ولكن أيضا تكشف أصول precursos خلايا - ت سامة الخلايا إلى خلايا فعالة .

وتؤدي هذه الأحداث لاستبعاد المادة الغريبة . وينشأ النوع الرابع لحالة فرط الحساسية، عندما تحدث استجابة وسيطة بالخلية غير مناسبة أو مبالغ فيها exaggerated .

وتُرى تفاعلات فرط الحساسية الوسيطة بالخلية، في عدد من حالات الأمراض المعدية، المزمنة نتيجة المايكوبكتيريا والأوليات والفطريات . ولأن العائل يكون غير قادر على استئصال الكائن الدقيق، فإن الأنتيجينات تثابر وتعطي مؤثرا أنتيجينيا مزمنا . وبذا فإن التحرر المستمر لليمفوكاينات من خلايا - ت المحسسة ينتج عنه تراكم أعداد كبيرة من اللاقمات الكبيرة المنشطة التي يمكن أن تصبح خلايا طلائية epitheloid. ويمكن أن تندمج هذه الخلايا معا لتكون خلايا عملاقة giant cells . وسوف تعبر اللاقمات الكبيرة عن قطع الأنتيجين على سطوحها مشاركة مع قسمي - ١ و - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، وبذا فسوف تصبح خلايا هدفية لخلايا - ت سامة الخلايا وتستحث مزيدا من إنتاج الليمفوكاين . وتؤدي كل هذه العملية لعطب النسيج مع تكوين سرطان حبيبي granuloma مزمن والنتيجة موت الخلية . ويعتبر تكوين السرطان الحبيبي بمثابة محاولة الجسم، لعزل موقع للإصابة المثابرة . كما أن السرطانات الحبيبية، يمكنها أيضا أن تتكون عقب التعرض لمواد عضوية، غير قابلة للهضم، مثل السيليكا والتلك talc . وقد يكون الطفح في الحصبة، وبعض الجروح في بعض إصابات القوباء البسيطةherpes simplex، نتيجة تفاعلات حساسية وسيطة بالخلية، حيث يتسبب العطب بواسطة خلايا - ت سامة الخلايا . بناء عليه، يمكن أن تتم التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية، في موقف لايمكنها أن تستبعد فيه الكائن المرض، لتدمير النسيج .

وأحيانا تتكشف تفاعلات فرط الحساسية نوع - ٤ عقب التحسيس ضد المعادن، مثل : النيكل والكروم وأيضا ضد المواد الكيميائية البسيطة : مثل مواد الصباغة dyestuffs وثاني كرومات البوتاسيوم (يؤثر في عمال الأسمنت) والبرميولين Primulin من نباتات برميولا primula وسم أيفي Ivy وكيماويات مثل كلوريد بكريل picryl chloride وثنائي نايتروكلوروبنزين dinitrochlorobenzene وبارا فينيل ثنائي الأمين para phenyl diamine (من صبغات الشعر) . ويعد التحسيس بالبنسيللين أحد التعقيدات الإكلينيكية التي تعقب التطبيق الموضعي topical للمضاد الحيوي في المراهم، أو الكريمات . وهذه المواد ليست أنتيجينية بحد ذاتها، ولكنها تصبح كذلك فقط عند ارتباطها مع بروتينات

الجلد. وتعتبر خلايا لانجرهانز Langerhans للبشرة كفئا كخلايا مقدمة للأنتيچين مفضلة، تكشف استجابة خلية - ت. وتلتقط هذه الخلايا تلك الأنتيجينات حديثة التكوين، وتنقلها إلى العقدة الليمفاوية الصارفة إلى حيث تستحث استجابة خلية - ت. وغالبا تصبح المواد التي تسبب فرط الحساسية الوسيطة بالخلية، متصلة مباشرة إلى سطح بروتينات خلايا لانجرهانز، ثم تنقل إلى العقدة الليمفاوية. وهنا سوف تستحث خلايا - ت النوعية إلى خلايا ناضجة، وسوف تعود بعد ذلك إلى موقع دخول المادة المهاجمة، وتطلق ليمفوكايناتها. وهذه يمكن أن تساعد في الموقف العادي على إزالة الكائن الممرض، ولكن في هذه الحالة، فإن التعرض المستمر، أو اللاحق للمادة الغريبة يؤدي لاستجابة غير مناسبة. ويتميز موقع التفاعل بتخلل الخلية وحيدة النواة، التي تصل إلى قمتها عند ٤٨ ساعة. وتتضمن الأعراض الإكلينيكية في جروح التهاب الجلد بالاتصال contact dermatitis الاحمرار والانتفاخ والمثانات والتقشير scaling وإفراز سائل exudation بمعنى حساسية جلد «إكزيما» eczema.

حالات النقص المناعي Immunodeficiency States

إن الخلايا المتنافسة مناعيا من الأنسجة الليمفاوية المشتقة من الخلايا المجددة والمتأثرة بالغدة الزعترية، ونخاع العظام، وربما الأنسجة الليمفية المرتبطة بالمعى، يمكنها أن تكون عرضة لعمليات المرض، نتيجة إما لنقص في واحد من مكونات المعقد ذاته، أو ثانويا نتيجة لعملية بعض الأمراض الأخرى، مؤثرة في الوظائف العادية لبعض أجزاء من الأنسجة الليمفية. وقد وصف براتون Bruton لأول مرة عام ١٩٥٣ نقص جلوبيولينات جاما في الدم hypogamma globulinaemia لدى صبي عمره ٨ سنوات، تكشف لديه التهاب مفاصل عفني septic arthritis في الركبة عند عمر ٤ سنوات، عقب عدة إصابات بالتهاب الأذن الوسطى otitis media والعفن النيموكوكي pneumococcal sepsis والالتهاب الرئوي pneumonia. وقد بين تحليل الحمل الكهربي elctrophoretic أن بروتينات المصل، قد أظهرت الغياب الكامل تقريبا لجزء جاما جلوبيولين. وقد بدا على الطفل، أنه غير قادر على أن يعطي استجابة مناعية ضد التحصين بالتيفود والدفتيريا. ومن المعروف حاليا بأن هذا النوع من النقص، إنما هو واحد فقط من

مجموعة من النقائص النوعية، التي تؤثر في الأنسجة الليمفاوية، التي يمكنها أن تؤثر في كلا الجنسين، وتعبرعن نفسها عند أي عمر، وأنها محددة determined وراثيا أو تنشأ ثانوية لبعض الحالات الأخرى.

وقبل اعتبار العيوب النوعية في استجابة المناعة المكتسبة، فلا يزال عدد صغير من العيوب التي تحتاج إلى أن تؤخذ في الاعتبار في الآليات المناعية الطبيعية، التي من المحتمل أن تتضمن عيوبا في وظيفة الخلية اللاقمة.

نقص آليات المناعة الطبيعية Defective Innate Immune Mechanisms

تأخذ نقائص الوظيفة الابتلاعية شكلين: (١) حيث يوجد نقص **كمي** quantitative في الخلايا البيضاء للدم، قد يكون **خلقيا** congenital (مثل: مرض غياب الحبيبات الخلوية لدى الأطفال infantile agranulocytosis أو **مكتسبا** acquired نتيجة لاستبدال نخاع العظام بواسطة نسيج سرطاني أو تأثيرات سامة للكيماويات، (٢) حيث يوجد نقص **نوعي** qualitative في وظيفة الخلايا البيضاء المتعادلة، والتي على الرغم من أنها تبتلع البكتيريا عاديا، تفشل بسبب نقص إنزيمي، في هضمها. ويعرف الشكل الإكلينيكى لهذا النقص بـ**المرض الحبيبي المزمن** chronic granulomatous disease وهو حالة متنحية recessive مرتبطة بالجنس six - linked متميزة بزيادة القابلية للإصابة مبكرا في الحياة، بواسطة الكائنات الدقيقة ذات الشراسة المنخفضة بالنسبة للفرد العادي. وفي هذه الحالة تفشل وحيدات الخلية والخلايا متعددة الشكل، في إنتاج فوق أكسيد الأيدروچين H_2O_2 نتيجة في نقص تحويلة shunt الهكسوز أحادي الفوسفات hexose monophosphate الموجود في مسار فوسفات ثنائية النيوكليوتيد لنيكوتين أميد أدينين nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) الذي ينشط عادة بواسطة الالتقام الخلوي (انظر ص٤٢). ويمكن أن يظهر نقص إنزيم الخلايا اللاقمة بواسطة اختبار NBT (اختزال صبغة نايتروبلوتترازوليام nitro blue tetrazolium) (ص٤٨٨). إن قدرة الخلايا اللاقمة للمريض على قتل البكتيريا، الذي لايكون عادة قابلا للإصابة بها تكون مختزلة جدا، ويمكن للكائنات أن تعيش لمدة ساعتين، أو أكثر داخل الخلية الملتقمة.

وتشمل النقائص الأخرى نقصا في إنزيم نازع الهيدروجين لجلوكوز – ٦ فوسفات glucose - 6 - phosphate dehydrogenase . وعند هؤلاء المرضى قد يكون اختبار NBT عاديا، لكن النشاط الداخل خلوي للخلايا اللاقمة يكون مختزلا . وقد تم أيضا وصف نقص في ميلوبيروكسيديز myeloperoxidase . وهذا الإنزيم ضروري للقتل الداخل خلوي العادي، لكن الخلايا اللاقمة من المرضى بهذا النقص يظهرون اختبارات NBT عادية، وكذلك إنتاج السوبر أكسيد superoxide وفوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2 .

إن النقائص في قدرة الخلايا اللاقمة على الاستجابة للمؤثرات الكيميائية، قد تم وصفها . وتشتمل مثل هذه النقائص على متلازمة الخلية البيضاء الكسولة lazy leucocyte syndrome وعرض شيدياك – هيجاشي Chidiak - Higashi syndrome، والأخيرة عبارة عن حالة من الخلل متعدد الأنظمة multisystem disorder الذي يتميز بوجود محتويات سيتوبلازمية عملاقة giant cytoplasmic في خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية . وفي هذه الحالة تكون حبيبات الجسم المحلل lysosomal granules تركيبيا ووظيفيا شاذة، ويكون ذلك مصاحبا لاختزال القتل الداخل خلوي للكائنات الدقيقة .

كما يمكن أن يعانى أيضا نظام المكمل (ص٣٢) من نقائص معينة في وظيفة، تؤدي إلى زيادة القابلية للإصابة . وتشمل النقائص التي قد تم وصفها : نقص C1q ونقص C1s , C1r ونقص C8 , C7 , C6 , C3 , C2 وخلل وظيفة مكون C5 . وترتبط هذه الاضطرابات الوظيفية، والتي تكون نادرة جدا، مع زيادة حدوث مرض المناعة الذاتية autoimmune disease (ص ٤٢٥) .

وتحدث أكثر الشذوذات قسوة في دفاعات العائل، كما يمكن توقعه، إذا كان هناك نقص في وظيفة C3 . ويرتبط النقص الشديد، أو غياب C3 بزيادة الاستعداد للإصابة، خاصة الالتهاب الرئوي والالتهاب السحائي، والتهاب الأذن otitis والتهاب البلعوم . ويمكن أن يبين أن الأفراد الذين لديهم نقص موروث في C3 يكون لديهم تنشيط عادي في C2 . C4 , C1 ولايحدث تنشيط للمسار البديل، أو للمكونات C5 إلى C9. وبذا، فإن الجذب الكيميائي العادي (C5a) وعوامل بدء تحلل الخلايا البيضاء (C3e) leucocytosis تكون غائبة .

ويميل الأفراد الذين لديهم نقائص في C2 , C4 , C1 ألا يكونوا عرضة بصفة خاصة للاصابة بالأمراض المعدية، نتيجة لآليات مساراتهم البديلة الكاملة. وقد يؤدي انعدام وظيفة C5 إلى نقص نشاط الالتقام الخلوي مع مصاحبة ذلك بالإصابات المعاودة recurrent ونقص في C8 , C7 , C6 مع القدرة على تحليل البكتيريا المهيأة مثل كائنات نيسيريا وسالمونيللا وهيموفيلاس.

وتشمل الأمراض التي تحدث فيها نقائص في مكونات المكمل مرض الخلية المنجلية sickle cell والذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematous (SLE). ويبدو أنه في مرض الخلية المنجلية (تحتوي الخلايا الحمراء على هيموجلوبين شاذ) يكون راجعا إلى نقص يشمل المسار البديل، وفي الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) يوجد اختزال في مستويات مكون C4، وفي بعض الأحيان مكون C2. وبالإضافة إلى ذلك، فالأشخاص المرضى بالذئبة الحمراء، يكون لديهم مثبط نوعي لنشاط الجذب الكيميائي المشتق من C5 مع مصاحبة ذلك بالقابلية للإصابة.

ملخص

يمكن تلخيص النقائص في آلية المناعة الطبيعية، كما يلي:

١ - فقدان الحبيبات الخلوية الخلقية Congenital agranulocytesis.

٢ - المرض الحبيبي المزمن Chronic granulomatus - نتيجة نقص في NADPH في مسار الخلايا المتعادلة، أو نقص إنزيم نازع الهيدروجين لجلوكوز - ٦ فوسفات.

٣ - نقص استجابة الالتقام الخلوي لمؤثرات الجذب الكيميائي.

٤ - نقائص في مكونات المكمل (نادرا) - تكون أكثر شيوعا وقاسية في نقص C3 وفي بعض الأحيان ترتبط بها أمراض للمناعة الذاتية.

العيوب الابتدائية Primary Defects

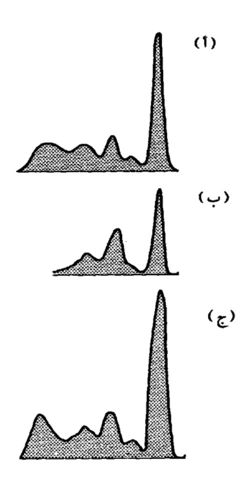
توجد في المجموعة الأولى العيوب الخلقية congenital، التي تؤثر في آليات تخليق الجلوبيولينات المناعية، أو آليات المناعة الوسيطة بالخلية، أو فيهما معًا. ويكون النقص في تخليق الجلوبيولين المناعي كاملا في نوع براتون Bruton type لغياب

الجلوبيولين المناعي من الدم agammaglobulinaemia، وهو صفة متنحية مرتبطة بكروموسوم إكس، توجد لدى الفتيان، والتي يكون فيها مستوى الجلوبيولين المناعي ج - IgG مختزلا بنحو العشر والجلوبيولين المناعي - أ و - م بنحو واحد من مائة من القيم العادية. وتعمل آليات المناعة الخلوية عاديا لدى هؤلاء المرضى، الذين يمكنهم أن يطردوا زراعات الأعضاء، وأن تنشأ لديهم فرط الحساسية المتأخرة العادية ضد السل. ومع ذلك، فإنهم لايعطون استجابة الجسم المضاد الدوار العادية، ضد اللقاحات البكتيرية ويكونون بذلك حساسين جدا للإصابات المولدة للقيح pyogenic. ويكون النسيج الليمفي في الزائدة الدودية وبطش باير Peyers patches مختزلة نوعا ما، والمرضى لاتتكشف لديهم خلايا بلازما، والمراكز الأمية في العقد الليمفاوية.

وقد وصفت نقائص جزئية في تخليق الجلوبيولين المناعي، التي تؤثر في واحد، أو أكثر من أقسام الجلوبيولين المناعي الرئيسية. فمثلا: (أ) قد تختزل مستويات الجلوبيولين المناعي - ج أو الجلوبيولين المناعي - أ على حين يرتفع مستوى الجلوبيولين المناعي م، (ب) قد يختزل الجلوبيولين المناعي أ والجلوبيولين المناعي م على حين يكون الجلوبيولين المناعي ج عاديا و (ج) قد يكون مستوى الجلوبيولين المناعي - أ مختزلا والأخرى عادية.

ولايمكن أن يميز الحمل الكهربى electrophoresis للمصل، كما هو مبين في الشكل رقم (٥ ,٩) بين مختلف نقائص الجلوبيولين المناعي، وأنه سوف يظهر فقط تغيرات ضخمة في الجلوبيولينات المناعية الكلية. ويكون مطلوبا إجراء تقنيات الانتشار في الهلام والحمل الكهربى المناعي (ص ٤٥٨) باستخدام أمصال مضادة ضد الجلوبيولين المناعي، كي يتم التحليل المفصل لهذه النقائص.

ففي (أ)، التي تكون موروثة كصفة متنحية مرتبطة بكروموسوم إكس، تظهر الأنسجة الليمفية عادية تشريحيا، على الرغم من أن خلايا البلازما، يبدو أنها تصنع الجلوبيولين المناعي - م. ويكون المرضى عرضة للإصابات المولدة للقيح، وتكون الحالة مصحوبة غالبا، ومرتبطة مع فقر الدم ونقص الصفائح الدموية thrombocytopenia ونقص الخلايا البيضاء المتعادلة neutropenia. وفي (ب)، حتى الجلوبيولين المناعي - ج الذي ينتج بكمية عادية، إلا أنه يعتقد بأنه قد تكون بطريقة غير طبيعية، وأنه يكون غير قادر



شكل رقم (٥ , ٩). التعقبات tracings التي تم الحصول عليها من المسح بالأشعة فوق البنفسجية لأنماط الحمل الكهربي للأمصال البشرية. (أ) مصل عادي، (ب) جاما جلوبيولين مختزل (عرض نقص الجسم المضاد لاحتمال نقص خلية - ب)، (جـ) جاما جلوبيولين مرتفع (احتمال سرطان نخاع عظام myeloma). القمم من اليمين لليسار البيومين، جلوبيولينات الفا وبيتا وجاما (انظر الشكل رقم ٥ , ٣).

على الارتباط مع الأنتيجين (جـ). ويحدث نقص في ٨٠٪ من المرضى المصابين بحالة تعرف باسم عدم تنسيق الحركات العصبية الإرادية وتوسع العروق الشعرية ataxia telangiectasia الذين يكون لديهم استعداد متزايد لإصابات القناة التنفسية العليا والسفلى. ويوجد نقص في خلايا البلازما في الأغشية المخاطية للقناة المعوية، حيث يكون معروفا إنتاج الجلوبيولين المناعي - أ لدى الأفراد العاديين، ويبدو مرجحا بأن المرض يعزى لنقص في الحماية، على مستوى الأغشية المخاطية التنفسية، التي تحدث عادة بواسطة إفراز الجلوبيولين المناعي - أ.

وكل من آليات المناعة الوسيطة بالخلية cell-mediated وتخليق الجلوبيولين المناعي immunoglobulin synthesis يكون فيهما نقص في مرض مرتبط بكروموسوم إكس في ذكور الأطفال، المعروف بأنه ينتج لدى الأفراد العاديين، ويعرف بـ» النوع السويسري لغياب الجلوبيولين المناعي من الدم Swiss - type agammaglobulinaemia أو النقص المناعي المركب القاسي severe combined .immunodeficiency (SCID) إذ يوجد غياب كامل غالبا في النسيج الليمفي في الجسم، وتكون الغدة الزعترية صغيرة جدا، والأنسجة الليمفية للزائدة الدودية وبطش باير غائبة. ولا يستطيع الأطفال الذين لديهم هذه الحالة، أن يصنعوا أجساما مضادة، أو لاتتكشف لديهم تفاعلات المناعة الوسيطة بالخلية، كما أنهم يعانون من الإصابة البكتيرية و/ أو القيروسية المتقدمة progressive ويموتون خلال سنتين من الولادة.

وفي نوع آخر من حالة النقص تتأثر فقط آليات المناعة الوسيطة بالخلية، ويوجد نقص خلوي في الغدة الزعترية thymic dysplasia ونقص في الخلايا الليمفاوية، من تلك المناطق الموجودة في الطحال والعقد الليمفاوية، التي تكون تحت تحكم الغدة الزعترية. وعلى الرغم من أن الأطفال الذين لديهم هذا النوع النادر من النقص، يمكنهم إنتاج الجسم المضاد الدوار، فإن عدم قدرتهم على تكشف المناعة الوسيطة بالخلية، تجعلهم أكثر عرضة للإصابة القيروسية. ويرتبط أحد أشكال هذه الحالة مع النقص الخلوي في الغدة الزعترية، وغياب الغدد الجاردرقية parathyroid والمعروف باسم متلازمة داى چورج Di Gceorge's syndrome.

إن تقسيم منظمة الصحة العالمية World Health Organization (WHO) للنقص في الجسم المضاد كما يلي:

١ - نقص جاما جلوبيولين في الدم المؤقت، لدى الأطفال transient hypogammaglobulinaemia - عندما ينخفض الجلوبيولين المناعي- ج المأخوذ من الأم.

٢ - نقص جاما جلوبيولين في الدم الخلقي congenital hypogammaglobulinaemia - المرتبط بكروموسوم إكس أو صفة جسدية متنحية autosomal recessive بمعنى ذكور الأطفال فقط.

٣ - نقص مناعي متباين عام common variable immunodeficiency - مجموعة متباينة من الأطفال والكبار .

٤ - نقص مناعي مصحوب بارتفاع الجلوبيولين المناعي م .

٥ - نقص مناعي مع سرطان الغدة الزعترية thymoma .

٦ - نقص انتخابي selective في الجلوبيولين المناعي - أ .

٧ - نقص انتخابي في الجلوبيولين المناعي - م .

٨ - نقص انتخابي في تحت قسم من الجلوبيولين المناعي - ج .

ويلخص الجدول رقم (٣,٩) حالات النقص المناعي الابتدائي .

جدول رقم (٣,٩). ملخص عن الحالات الرئيسية للنقص المناعى الابتدائي المؤثر على الخلايا الليمفاوية - ت و - ب.

نقائص الخلية الساقية	التعبير	الإصابات
الخلية الساقية للتولد الدموي (جسدية ذاتية متنحية) .	النقص المناعي المشترك القاسي المؤثر على خلايا - ت وخلايا - ب والخلايا المبتلعة	
الخلية الساقية للخلية الليمفاوية (جسدية ذاتية متنحية ، البعض مرتبط بالجنس) . نقص إنزيم نازع أمين الأدينوسين . نقائص خلية - ت في التكشف	تقليل أعداد خلايا - ت و - ب	البدء المبكر للإصابات في كل الأجهزة مثل : التنفسي والهضمي ، والجلد .
نقائص الغدة الزعترية	١ - متلازمة داي چورج (ولادية لكن عادة أسرية) (نقص نمو الغدة الزعترية) مع تناقص خلايا - ت	الإصابات الراجعة الڤيروسية والبكتيرية والفطرية ، متضمنة

	٢ - الترنح الحركي مع توسع الأوعية الدموية (أتاكسيا تيلانجيكتازيا) (جسدية ذاتية متنحية) تؤثر في خلايا - ت وخلايا بلازما - وكلاهما مختزل .	الإصابات التنفسية الڤيروسية .
نقائص في تحت عشائر خلايا - ت	نقائص مناعية متباينة تؤثرفي خلايا - ت المثبطة Ts وخلايا - ت المساعدة Th .	الإصابات الفيروسية والبكتيرية
نقائص خلية - ب فى التكشف. توقف التكشف عند مستوى ماقبل خلية - ب pre - B (مرتبطة بالجنس ,X- linlked)	نقص الجلوبيولينات المناعية لدى الأطفال مع تناقص أعداد خلايا - ب	أساسا الإصابات البكتيرية وأحيانا الإصابات الڤيروسية .
نقص في تمايز خلايا - ب النهائي	نقص انتخابي في أقسام الجلوبيولين المناعي مع اختزال أعداد خلايا بلازما وخلايا - ب وبعض الأحيان خلايا - ت	الإصابات بالبكتيريا القيحية إذا كانت انتخابية يكون نقصا في الجلوبيولين المناعي - م (IgM) .

العيوب الثانوية Secondary defects

يمكن أن تحدث النقائص المكتسبة acquried defeciencies في الآليات المناعية ثانويا secondarily لعدد من حالات المرض المؤثرة في الأنسجة الليمفاوية، مثل مرض هودجكين Hodgkin's disease وسرطان نخاع العظام المتعدد multiple myeloma واللوكيميا leukemia والسرطان الليمفاوي lymphosarcoma. ويمكن أن يحدث أيضا

نقص في الجلوبيولينات المناعية، عن طريق الفقد المفرط في البروتين خلال الكلى المريضة، أو عن طريق الأمعاء في فقد الأمعاء المريضة للبروتين protein - losing enteropathy. ويمكن أن يؤدي سوء التغذية malnutrition ونقص الحديد إلى استجابة مناعية محبطة depressed، خاصة في المناعة الوسيطة بالخلية. ويمكن أن تكون الإصابات الڤيروسية محبطة مناعيًا immunosuppressive. فمثلا، يصيب ڤيروس الأيدز (اتش. آى. ڤى HIV) والحصبة وغيرهما من الڤيروسات خلايا الجهاز المناعي (ص٢٤٣). ويمكن أن يؤدي العلاج الطبي، أو الجراحي مثل الأشعة السينية، والأدوية سامة الخلايا والاسترويدات والقسطرة catheterization إلى حالة يطلق عليها «العائل المتسامح» "compromised host" التي يوجد فيها تداخل interference مع فعالية آليات المناعة الطبيعية والمكتسبة (الجدول رقم ١ , ٥).

وعلى النقيض من حالات النقص التي تم وصفها الآن، توجد مستويات مرتفعة من الجلوبيولين المناعي في اضطرابات معينة، في وظيفة خلية البلازما، التي تؤدي إلى التكاثر السرطاني malignant في نسيلة معينة، أو عائلة من خلايا البلازما. وفي هذه الحالة، المعروفة بسرطان نخاع العظام المتعدد multiple myeloma توجد نسيلة سرطانية، لتنتج قسما معينا من الجلوبيولين المناعي، عادة الجلوبيولين المناعي – ج أو نادرا جدا أن يكون واحدا من الأقسام الأخرى.

إن تكرار الحدوث بين سرطان نخاع العظام لأقسام معينة من الجلوبيولين المناعي، يعكس مستوياتها النسبية في المصل. ويوجد عادة نقص في تخليق الجلوبيولينات المناعية العادية، الذي يكون مرتبطا مع نقص استجابة المناعة للعوامل المعدية. وعند الحمل الكهربي للمصل، يمكن أن ترى حزمة واضحة في منطقة الجلوبيولين المناعي، ويظهر الشكل رقم (٥ , ٩) مثلاً لنوع النمط الموجود عند الحمل الكهربي البسيط على الورق. وتنتج هذه الحزمة الشاذة بواسطة ارتفاع مستويات الجلوبيولين المناعي لسرطان نخاع العظام، الذي يطلق عليه بروتين – إم M-protein. وتوجد لدى نحو ٢٠–٣٠٪ من المرضى بسرطان نخاع العظام المتعدد سلاسل خفيفة للجلوبيولين المناعي في البول. وتوجد هذه كجزيئات ثنائية dimers تعرف ببروتين بنس – جونز Bence - Jones protein وترتبط الحالة أيضا بأعداد مفرطة من خلايا البلازما في نخاع العظام، ودليل

من الأشعة السينية لترسيبات خلية نخاع العظام السرطانية في العظم. ويعطى الجدول رقم (٤ , ٩) ملخصا للنقائص الثانوية وأنواع الكائنات الدقيقة التي يمكن أن تصيب مثل هؤلاء المرضى.

جدول رقم (٤ , ٩). ملخص النقائص المناعية الثانوية.

العيوب المؤثرة في الأنسجة الليمفاوية

١ - إصابات الخلايا الليمفاوية أو اللاقمات الكبيرة، مثل النقص المناعي الخطير في الإصابات بفيروس الأيدز HIV. أو في مرض الغدد الليمفاوية المصاحب لفيروس الأيدز AIDS.
النقائص المؤقتة في إصابات الفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus ، إصابات وحيدات الخلية المعدي infectious mononucleosis ، الحصبة **measles** والحصبة الألمانية **rubella** والالتهاب الكبدي الفيروسي viral hepatitis . الإصابات البكتيرية مثل الجذام leprosy والسل والزهري syphilis يمكنها أن تستحث نقصا في وظيفة الجهاز المناعي.

٢ - سوء التغذية

٣ - الأمراض التي تتكاثر فيها الخلايا الليمفاوية lymphoproliferative أو الترسيبات الثانوية للأورام.

٤ - الأدوية، مثل العوامل سامة الخلايا أو المثبطة مناعيا.

٥ - الأدوية التي تتصل بالخلايا البيضاء، وتؤدي إلى تفاعل فرط الحساسية ونقص الخلايا البيضاء leucopenia، مثل: السالفوناميدات sulphonamides.

٦ - يمكن للمضادات الحيوية أن تؤثر في وظائف الخلايا المتعادلة واللاقمات الكبيرة، مثل استجابات الجذب الكيميائي وفي بعض الأوقات وظيفة الالتقام الخلوي للاقمات الكبيرة.

فقد الجلوبيولينات المناعية loss of immunoglobulins

١ - العرض الكلوي nephrotic syndrome مع فقد البروتينات بما في ذلك الأجسام المضادة في البول.

٢ - فقد الأمعاء المريضة للبروتين protein losing enteropathy - يعني فقدا للجلوبيولين المناعي في المعي، ويحدث هذا أيضا في مرض الأحشاء الالتهابي المزمن inflammatory bowel disease .

٣ - الحروق burns مع الفقد الشديد لسوائل الأنسجة - الذي يكون في بعض الأوقات مرتبطا بالتثبيط المناعي.

أنواع الكائنات الدقيقة المسؤولة Types of microorganisms involved

١ - الفيروسات - مثل: فيروس القوباء البسيطة herpes simplex وڤاريسيللازوستر Varicellazester وڤيروس مضخم الخلايا Cytomegalovirus.

٢ - البكتيريا مثل: ميكروب القولون (ايشيريشياكولاي) والميكروب العنقودي الذهبي (وستافيلوكوكاس أورياس) والميكروب السبحي البرازي (ستربتوكوكاس فيكاليز) وسيدوموناس ايريوچينوزا *Pseudomonas aeruginosa* وغيرها.

٣ - الفطريات: مثل أنواع كانديدا وأسبرجيللاس فيوميجاتاس.

٤ - الأوليات: مثل چيارديا لامبليا *Giardia lamblia*.

المظاهر الإكلينيكية Clinical Aspects

إن زيادة القابلية للعديد من المعديات يعتبر صفة بارزة في حالات النقص المناعي. ونادرا ما يكون عمر بدء الأنواع الخلقية قبل ٣ إلى أربعة أشهر من العمر، نتيجة للتأثيرات الواقية للجسم المضاد من الأم. إن الجانب الأكثر تأثرا هو القناة التنفسية، التي تهاجم بالبكتريا المولدة للقيح أو الفطريات. ويؤدي نقص الجلوبيولين المناعي - أ للاستعداد للإصابة، وبصفة خاصة بالإصابة المزمنة للقناة التنفسية. والملامح الإكلينيكية الأخرى الأكثر مشاركة مع حالات نقص المناعة، هي طفوح الجلد skin rashes والإسهال، وفشل النمو، والكبد المتضخم والطحال والخراريج abscesses المعاودة أو التهابات العظام osteomyelitis.

وعندما يوجد نقص في آليات المناعة الوسيطة بالخلية، تتناقص المقاومة للإصابات الڤيروسية، والتي قد يمكن التعرف إليها بواسطة التقرح necrosis القاسي الذي سوف يحدث عند موقع تطعيم جدري الإنسان. ويمكن أن يؤدي في مثل هذه الحالات التطعيم بباسيللاس: كالميت. جورين (BCG بي. سي. چي: لقاح السل) إلى إصابة عامة بالسل.

ويجب أن يتضمن فحص الحالات المشتبهة بالنقص المناعي دراسات حول العائلة، عن أي شذوذات في الوظيفة المناعية. ويمكن أن تساعد وظيفة الخلية الليمفاوية بواسطة الاستحثاث (أ) بعوامل نوعية، مثل الملزن الدموي النباتي - أ (PHA) أو كونكاناڤالين - أ concanavalin A (ص٤٨٧) أو (ب) بواسطة أنتيچين بكتيري نوعي،

يحقن في أفراد سبق تحسيسهم sensitized للأنتيچين البكتيرى عن طريق الإصابة الطبيعية أو التحصين (مثل: عصوي السل tubrcle bacillus). ويمكن أن تقدر كميا مستويات الجلوبيولين المناعي (ص٤٥٩) وتقدير الاستجابة للتحصين بأنتيچينات قياسية. وقد يكون من المفيد أيضا عمل عدات للدم المحيطي وأشعة - سينية على منطقة الغدة الزعترية.

ويشمل علاج حالات النقص المناعي استخدام المضاد الحيوي المناسب، والإعطاء المنتظم للجلوبيولينات المناعية البشرية المجمعة pooled. وقد استخدم بنجاح مصل أو زراعة نخاع العظام وثيق التوافق في القرابة، في بعض الحالات، كما تم أيضا استخدام زراعة غدة زعترية جنينية fetal في حالة عدم تكون خلايا في الغدة الزعترية thymic aplasia. ويمكن أن ترفض زراعات grafts نخاع العظام بنفس الطريقة، مثل الزراعات الأخرى (الفصل السابع) مالم يكن من شخص وثيق القرابة للمستقبل. ويظهر تعقيد إضافي من أن العضو المزروع قد يهاجم خلايا العائل - تفاعل العضو المزروع ضد العائل graft versus - host reaction (GVH) (ص٣٦٨). وفي حالات نقص المناعة من المرجح أن يكون رفض العضوالمزروع أقل المشكلتين. وقد وجد أن التشعيع irradiation الكلي للعقدة الليمفاوية، يكون أفضل من تشعيع الجسم بالكامل بغرض التحكم فى تفاعلات العضو المزروع ضد العائل(GVH).

وفيما يلى ملخص لإدارة management حالات النقص المناعي:

١ - العلاج بإحلال replacement الجلوبيولين المناعي.

٢ - زرع أعضاء grafting الخلايا المتنافسة مناعيا immunocompetent.

٣ - الاستشارة الوراثية genetic counselling.

٤ - العلاج بالمضادات الحيوية antibiotic therapy.

٥ - إمكانية استخدام الإنترفيرون والوسائل الأخرى، مثل إنترليوكين -١ و -٢، حيث أصبحا متاحين من خلال تقنية ح ن د معاود الارتباط recombinant DNA technology.

٦ – جليكول عديد الإيثيلين polethyleneglycol المزدوج coupled مع إنزيم ناقل أمين الأدينوسين adenosine deaminase (PEG-ADA) بالنسبة للنقص المناعي المركب القاسي (SCID).

ويوضح الجدول رقم (٥ , ٩) العلاج الإحلالى للجلوبيولين المناعي وأشكاله.

جدول رقم (٥ , ٩). العلاج الإحلالي بالجلوبيولين المناعي.

المبينات Indications

نقص جاما جلوبيولين المرتبط بكروموسوم إكس.

نقص جاما جلوبيولين المتباين العام.

النقص المناعي المركب القاسي SCID

عرض ويسكوت – ألدريش wiscott - Aldrich syndrome

الأشكال Forms

١ – البلازما البشرية المجمعة والمجزأة على الكحول – الملح (الجلوبيولين المناعي) للاستخدام داخل العضل intramuscular.

٢ – بلازما الإنسان العادية. ومميزاتها عبارة عن تفاعلات عكسية adverse reaction أقل من الجلوبيولين المناعي وأقل آلامًا عند الحقنات. ومن عيوبها احتمال الإصابة بالالتهاب الكبدي ب أو بفيروس HIV المسبب للأيدز.

٣ – الجلوبيولين المناعي المحور (معامل بالإنزيم) كما في (١) للاستخدام بالحقن في الوريد. ومميزاته أنه يمكن أن يعطى بجرعات كبيرة داخل العضل مع فعل سريع وأقل ألمًا عن (١). وعيوبه الاختفاء السريع من الدم للتحضيرات المعاملة بالإنزيم.

العلاج الوراثى Gene Therapy

لقد أثار العلاج بالچين الجسدى آمالا عظيمة، لعلاج الأمراض الوراثية. وتتضمن الطريقة غرز inserting چينات عادية في عشائر الخلايا المتأثرة، ومن ثم فإنه ينتج منتج چين عادى بدلا من ذلك الغائب، أو الشكل الناقص. وقد عولج النقص المناعي المركب القاسي، والذي يكون فيه لدى ثلث المرضى شكل من الكروموسوم

الجسدي المتنحي، مع نقص إنزيم ناقل أمين الأدينوسين، عن طريق غرز چين إنزيم ناقل أمين الأدينوسين في الخلايا الليمفاوية - ت باستخدام ناقلات vectors مشتقة من ڤيروس عكسي retrovirus . وقد أوضحت النتائج الأولية، حيث إن الخلايا الليمفاوية ت - المحيطية، تكون لها قدرة محدودة للتكاثر، بأن العلاج الطويل الأمد، لابد وأن يحتاج لغرز الچين في خلايا ساقية في نخاع عظام الإنسان متعددة القوة Pluripotent. ومن الصعب عزل هذه الخلايا وغرز الچين المطلوب بكفاءة، لذا فإن مزيدا من العمل لايزال مطلوبا، قبل أن تصبح هذه الطرق قابلة للتطبيق إكلينيكيا.

المناعة الذاتية Autoimmunity

إن الصفة الأساسية في الجهاز المناعي لأي حيوان هي أنه، تحت الظروف العادية، لايتفاعل ضد مكونات جسمه الخاصة. وتوجد آليات، كما سنرى، تسمح للجهاز المناعي أن يتحمل ذاته self ويحطم غير الذات non-self . وأحيانا تتحطم هذه الآليات، وتنتج أجساما مضادة ذاتية autoantibodies . وتوجد لدى العديد من الأفراد أجسام مضادة ذاتية، يبدو أنها لا تسبب أي مشكلة. ومع ذلك، ففي مواقف أخرى، قد يكون المرض الذاتي المناعة autoimmune disease تابعة sequela لتكوين الأجسام المضادة الذاتية.

ويوجد مدى واسع من الاضطرابات disorders. ومبين بعض الأمراض التي تؤدي فيها الأجسام المضادة الذاتية دورا في الجدول رقم (٦ , ٩) مع الأنتيچينات التي ترتبط بها. وعند أقصى أحد الأطراف، توجد الأمراض النوعية للعضو organ - specific حيث تكون الأجسام المضادة الذاتية موجهة ضد مكونات نوعية للعضو المتورط. وكمثال على هذا أمراض الغدة الدرقية ذاتية المناعة، التي تقع في ثلاث مجاميع: (١) مرض جريڤز، أو الإفراز الزائد للغدة الدرقية Graves disease or hyperthyroidism، (٢) ومرض هاشيموتو، أو نقص إفراز الغدة الدرقية Hashimoto's disease or hypothyroidism و(٣) مرض الانتفاخ المخاطي myxoedema الذي يكون بلا وظيفة للغدة الدرقية تقريبا. ولدى كثير من الأفراد يكون هناك تقدم progression نحو هذه الحالات الثلاث. وتعد الغدة الدرقية غدة صماء endocrine تخلق الهرمونات، مثل هرمون الدرقية thyroxin، الذي يكون أساسيا للنمو السليم والأيض السليم.

جدول (٦ ,٩). مدى الأمراض ذاتية المناعة.

المرض	الأنتيجين	الارتباط بأنتيجين الخلايا البيضاء البشرية HLA - link	الخطر النسبي*
التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis	ثيروجلوبيولين	DR5	٣,٢
الانتفاخ المخاطي الابتدائي Primary myxoedema	سطح الخلية	DR3	٥,٧
مرض جريفز Graves' disease	المستقبل هرمون مستحث الغدة الدرقية TSH	DR3	٣,٧
فقر الدم الوبيل Pernicious anemia	عامل داخلي	DR5	٥,٤
البول السكري المعتمد على الأنسولين	خلايا الجزر	DR3, DR4	٦,٨ ,٥
Insulin - dependent diabetes		DR3/4	١٤,٣
متلازمة جودباستير Goodpasteure's syndrome	الغشاء القاعدي لمصافي الكلى والرئة	DR2	١٣,١
التليف المراري الابتدائي Primary biliary syndrome	الميتوكوندريا	---	---
التهاب القولون التقرحي Ulcerative colitis	الدهون السكرية بالقولون	---	---
التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid colitis	الجلوبيولين المناعي -ج (IgG)	DR4	٤,٢
الذئبة الحمراء الجهازية Systemic lupus erythematosus	ح ن د، البروتينات النووية	DR3	٥,٨

* إن الخطر النسبي ماهو الا مقياس لتزايد فرصة ظهور المرض في الأفراد الذين لديهم أنتيجين HLA من نوع معين نسبة إلى هؤلاء الذين ينقصهم الأنتيجين.

ويوجد لدى مريض جريفز جسم مضاد ذاتي، يرتبط بمستقبل الهرمون المستحث للغدة الدرقية (TSH) ويسبب إطلاق منتجات الغدة الدرقية، في غياب الهرمون المستحث للغدة الدرقية. وهذا هو نوع - ٢ لتفاعل فرط الحساسية، الذي يجعل الغدة الدرقية مفرطة التفاعل over - reactive. أما في التهاب الغدة الدرقية لمرض هاشيموتو، فإن جسما مضادا نوعيا ضد بروتين الغدة الدرقية، ثيروجلوبيولين thyroglobulin، يكون موجودا. وتصبح الغدة متخللة infiltrated بالخلايا الليمفاوية والخلايا اللاقمة مسببة التهاب وتضخم الغدة الدرقية goitre. وبالإضافة للتدمير الوسيط بالخلية، فإن الجسم المضاد ضد الثيروجلوبيولين thyroglobulin يعتقد بأنه يضيف إلى عملية المرض، بكونه مسببا، لأن يحلل المكمل الخلايا الدرقية المغطاة بالثيروجلوبيولين. ويتضمن التدمير الأكثر تقدما، الذي يرى في الانتفاخ المخاطي myxoedema عددا من الآليات المناعية متضمنة الأجسام المضادة الذاتية، ضد عدد من مكونات عضو معين. ويكون التدمير وسيطا باللاقمات الكبيرة وتفقد غالبا كل الوظائف.

وعند الطرف الآخر من مجال المناعة الذاتية، تكون الأمراض غير النوعية للأعضاء حيث يكون كل من الجرح والأجسام المضادة غير قاصرتين على عضو واحد. وتعد الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus (SIE) مثالا على مثل هذا المرض. وتتميز هذه الحالة بالطفح الوجهي، الذي يشبه الفراشة butterfly - shaped مشابهة للون الذئب (لوباس الكلمة اللاتينية للذئب)، وهو جهازي بمعنى: تورط أكثر من عضو، وتشير كلمة إريثماتوزاس إلى احمرار طفح الجلد. وتوجد الأجسام المضادة ضد ح ن د(DNA). لكن وجد آخرون أن هذا يتفاعل مع عدد من المكونات الخلوية. وتتكون المعقدات المناعية بين هذه الأجسام المضادة، ومنتجات الخلايا المعطوبة، مثل ح ن د. ويمكن أن تكون هذه المعقدات المناعية ترسيبا، أو تصبح مترسبة على عدد من المواقع. وسوف يستحث الالتهاب العام بواسطة هذه المعقدات، وكذلك بواسطة سمية الخلايا الوسيطة بالخلية، المعتمدة على الجسم المضاد وتنشيط الخلايا اللاقمة. ويمكن أن يدخل المرض في الشفاء remission عندما يزال مصدر الأنتيجين، وعندما تزال المعقدات المناعية. ولكنها مع ذلك، سوف ترجع إذا حدث مزيد من عطب الخلية.

وبين هذين الطرفين النقيضين، توجد اضطرابات وظيفية، حيث يميل الجرح

للتمركز localized في عضو مفرد، لكن تكون الأجسام المضادة غير نوعية لعضو. ففي تليف المرارة الابتدائي primary biliary cirrhosis تكون القنية ductule المرارية الصغيرة، هي الهدف الرئيسي للخلايا الملتهبة، لكن الأجسام المضادة تكون موجهة ضد عضية موجودة في كل الخلايا - هي الميتوكوندريا mitochondria.

يعاني عدد من المرضى بأمراض المناعة الذاتية من أكثر من حالة. وعندما يحدث ذلك، فإن الأمراض تميل إلى تأتي من نفس منطقة مجال المناعة الذاتية autoimmune spectrum وبناء عليه، فإن المرضى بالتهاب الغدة الدرقية، يكثر لديهم حدوث فقر الدم الخبيث pernicious anaemia، على غير المتوقع حدوثه في تجمع عشوائي. ويوجد نفس الموقف عند الطرف غير النوعي للعضو، حيث يرتبط مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) مع التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid artheritis وعدد آخر من الاضطرابات الوظيفية.

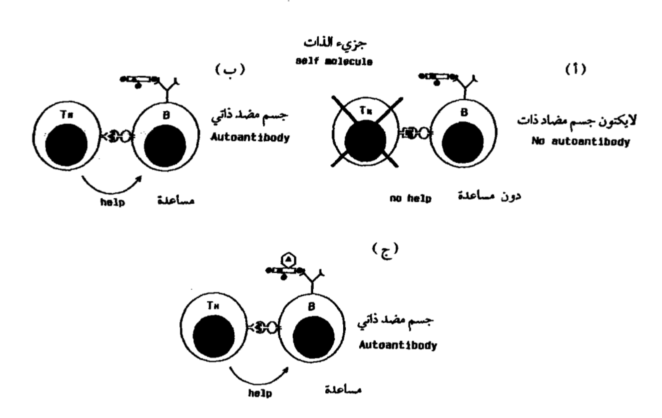
ويبدو أن العوامل الوراثية تؤدي دورا في إحداث أمراض المناعة الذاتية. وتوجد أمراض المناعة الذاتية سارية لدى العائلات. ويميل الأقارب الحميمون للذين يعانون، لأن تظهر لديهم مستويات مرتفعة من الأجسام المضادة الذاتية، على الرغم من أن هذه قد لاتعبر عن نفسها كمرض ظاهر. كما توجد أيضا ارتباطات قوية بين العديد من أمراض المناعة الذاتية، وأنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية HLA معينة النوعيات (الجدول رقم ٦ ,٩) مما يعتقد أن چين المقاومة Ir gene قد يكون مسؤولا.

والسؤال الذي يطرح نفسه الآن، هو: كيف يمكن إطلاق تكوين الجسم المضاد الذاتي؟. توجد عدد من الطرق التي يمكن بها التغلب على آليات تحمل الذات self - tolerance. وتتضمن أولا تعرض الجهاز المناعي لجزيئات معزولة sequestered عادة داخل الأعضاء. ولقد اقترح بأن أي حادث مؤسف، يسبب تحرر هذه الجزئيات، لابد وأن يقدم فرصة لتكوين الجسم المضاد الذاتي. ويظهر الأنتيچين المختفي، أو المعزول للوجود، وأشهر الأمثلة على ذلك، الحيوان المنوي، ونسيج عدسة العين Lens. ومع ذلك، فإنه يبدو أن حقن مستخلصات من هذه الأنسجة، لاتظهر بسهولة استجابة الجسم المضاد، وأن العديد من هذه الجزيئات المعزولة، تدخل في الواقع في دوران الدم.

وبناء عليه فإن تعرض accessibility الجزيء للجهاز المناعي، يبدو أنه لايكون ذا أهمية عظمى في توليد المناعة الذاتية.

وما قد يكون أكثر أهمية في توليد استجابة مناعية، هو ما إذا كان الجزيء مقدما للجهاز المناعي في شكل، وعند تركيزه، يمكنه أن يستحث الاستجابة. ولكي تتولد الاستجابة المناعية، يجب أن يكون الأنتيچين مقدما على سطح الخلية متلازمًا مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم وهذا المعقد يجب أن يتم التعرف إليه بواسطة خلية - ت المساعدة. وحيث إنه يمكن الكشف بسهولة عن خلايا - ب ذاتية التفاعلية، فإنه يبدو أن الببتيدات الذاتية، يمكنها أن تتشارك مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، لذا فإن مفتاح التحكم في المناعة الذاتية، لابد وأن يكون على مستوى خلية - ت. وكما نوقش سابقا عند اعتبار التحمل في الموقف العادي، فإن خلايا - ت يمكن ألا تكون مستجيبة بسبب الحذف النسيلى clonal deletion والتثبيط النشيط المتسبب بواسطة خلايا - ت أخرى، أو باللاقمات الكبيرة، أو الفشل في تقديم الأنتيچين. ويوجد كثير من الطرق، يمكن بها تبديل عدم الاستجابة، بحيث تؤدي إلى المناعة الذاتية.

وقد تم إجراء دراسات تجريبية عن مراوغة التحمل tolerance evasion بواسطة الأنتيچينيات المبدلة على البروتينات المنقاة، وتزاوجات الهابتينات مع البروتينات، وكذلك بالأنتچينات الخلوية. وبعض أغلب العمل المحدد، ذلك الذي أجرى بواسطة ويجل Weigle و بين أن الأرانب التي تجعل متحملة لزلال مصل البقر bovine serum albumin (BSA) ثم تحصن بعد ذلك بأنتيچين تقاطعي التفاعل، هو زلال مصل الإنسان (HSA) فإنه في النهاية، سوف يصنع أجساما مضادة، يمكنها أن تتفاعل مع زلال مصل البقر (BSA). كما تم الحصول على نفس النتيجة من زلال البقر المحور كيميائيا، في موضع زلال مصل الإنسان. وفي حالة التحمل tolarized state فإن خلايا- ب ذات القدرة على صنع أجسام مضادة ضد زلال مصل البقر، تكون موجودة، لكنها تكون غير قادرة على إنتاج أى جسم مضاد، بسبب النقص في خلايا- ت المساعدة (الشكل رقم ٦ ,٩). إن خلايا-ت النوعية لزلال المصل البقري، التي يمكنها أن تقدم هذه المساعدة، قد جعلت غير مستجيبة لمجموعة جديدة من التكوينات الفوقية لخلية-ت



شكل رقم (٦ ,٩). استحثاث المناعة الذاتية بواسطة استحثاث مساعدة خلية – ت (أ) في الوضع العادي تكون خلايا – ب موجودة، ويمكنها أن ترتبط مع جزيئات الذات. ولهذا الجزيء تكوين فوقي (●) لخلية ب – وسيحتوى على تتابع سوف تتعرف إليه خلية – ت عندما تتشارك مع جزيئات MHC، وهو التكوين الفوقي الخاص بخلية– ت (■) فإذا أنتجت خلية – ت، في الغدة الزعترية، التي تتفاعل مع أنتيجين الذات هذا في إطار MHC بعد ذلك، فإنها سوف تزال وظيفيا، بمعنى: أن تحذف أو تكبح. وبناء عليه فإن خلية – ب ذاتية التفاعلية، سوف لاتستقبل المساعدة، ولاينتج الجسم المضاد الذاتي. فإذا عرضت خلية – ب هذه لعوامل مساعدة، فإنها بعد ذلك سوف تنتج الأجسام المضادة الذاتية (ب) جزيء الذات قدتم تغييره لذا فإن تكوينا فوقيا جديدا (▲) قد أنتج، أو أن الفرد قد تعرض لأنتيجين به نفس التكوين الفوقي لخلية – ب لكن بتكوينات فوقية مختلفة لخلية – ت (مثل الوضع مع زلال مصل البقر لويجل). بعدئذ يمكن أن توفر مساعدة بواسطة خلايا – ت المستجيبة لهذا التكوين الفوقي الجديد وتتكشف المناعة الذاتية. (جـ) يرتبط دواء أو مكون لميكروب مع جزيء الذات، ويقدم للتكوين الفوقي لخلية – ت (▲) التي يمكنه بعدئذ أن يوفر المساعدة، لإنتاج الأجسام المضادة الذاتية. وعلى الرغم من أن هذا التوضيح يبين إنتاج الجسم المضاد الذاتي، إلا أن توليد خلايا – ت فعالة تتطلب أيضا مساعدة خلية – ت وبناء عليه فان آليات مشابهة، يمكن أن تحدث لتوليد استجابات المناعة الذاتية الوسيطة بالخلية. وللتبسيط فإن خلايا – ب مبينة كخلايا مقدمة للأنتيجين، لكن آلية مشابهة يمكن تصورها باستخدام أنواع أخرى من الخلايا المقدمة للأنتيجين.

وذلك بواسطة استحثاث التحمل. وعندما يحقن زلال مصل الإنسان HSA، الذي يحتوي على بعض التكوينات الفوقية لخلية-ت مشتركة، مع زلال مصل البقر BSA، فإن الأرنب سوف يتعرض لمجموعة جديدة من التكوينات الفوقية لخلية - ت وحاملة التحديدات carrier determinants التي يمكنها أن تستحث خلايا - ت النوعية لزلال مصل الإنسان، لتقدم المساعدة لخلايا - ب. ويقدم تصور أوثق للمرض ذاتي المناعة، بواسطة تجارب استخدام ثيروجلوبيولين thyroglobulin لدى الأرانب، حيث لاتستحث فقط الأجسام المضادة ضد الثيروجلوبيولين antithyroglobulin بحقن الثيروجلوبيولين المحور، ولكن وجدت أيضا جروح التهابية في غددها الدرقية.

وعندما ترتبط أدوية معينة ببروتينات نسيج، فإنها يمكن أن تستحث تحويرات تركيبية. ويمكن للمعقد الناتج، الدواء وجزيء الذات، أن يسبب تفاعل فرط الحساسية نوع - ٢ كما سبق وصفه. ومع ذلك، فإنه يمكنه أيضا أن يولد الحامل المحدد carrier determinant الذي سوف يستحث مساعدة لخلايا - ب ذاتية التفاعل autoreactive. وكمثال على هذا، مرض فقر الدم تحللي خلايا الدم ذاتي المناعة autoimmune haemolytic anaemia المرتبط بعلاج الضغط العالي hypertension ألفا - ميثيل دوبا α- methyldopa. ويعتقد بأن ناتجا من أيض تكسير ألفا ميثيل دوبا يحور البروتينات الموجودة على سطح خلية الدم الحمراء، بطريقة تولد تركيبا، يمكنه أن يعطي تكوينا فوقيا لخلية - ت. وتستطيع بعدئذ خلايا - ت المستحثة أن تمد مساعدة لخلايا - ب التي تكون متفاعلة ضد أنتيچين ريزاس هـ Rhesus e. وسوف يستطيع الجسم المضاد الذاتي بعدئذ، أن يرتبط مع خلايا الدم الحمراء العادية الخاصة بالمريض، ويسبب تدميرها من خلال آلية وسيطة بالمكمل. وتوجد أمثلة أخرى من نوع هذا التفاعل متضمنة أيزونيازيد isoniazid الذي يعطي التهاب المفاصل arthritis وبروكينأميد Procainamide والذي يستحث إنتاج أجسام مضادة للنواة.

ويوجد عدد من الأمثلة، تكون فيها مولدات ذاتية الأنتيچينية قوية موجودة في مادة خارجية التولد. وقد تقدم هذه التحضيرات حاملا جديدا، بمعنى استحثاث خلية - ت، أو محددا من شأنه أن يستثير تكوين الجسم المضاد الذاتي. ويعتقد بأن الالتهاب

المخي الذي يرى بعض الأحيان، عقب التطعيم بالسعار rabies ينتج من استجابة موجهة ضد المخ، استحثت بواسطة أنسجة مخ متباينة مقدمة في اللقاح.

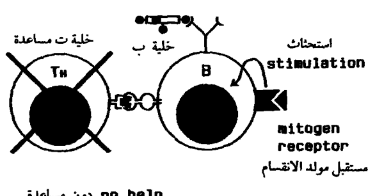
وتعد الكائنات الدقيقة مصدرا للأنتيچينات متقاطعة التفاعلية، التي تشارك محددات أنتيچينية مع مكونات النسيج. وقد توفر هذه طريقا مهمًا لاستحثات المناعة الذاتية. إذ يوجد أنتيچين في قولون الإنسان، يمكن استخلاصه حتى من القولون المعقم للجنين، والذي يتفاعل تقاطعيا مع ايشيريشيا كولاي 014. ومن المحتمل أن الحالة الالتهابية المعروفة بالتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis، الذي توجد فيه أجسام مضادة ضد القولون، إنما بسبب استجابة مناعية، بدأت بواسطة أنتيچين بكتيرى متقاطع التفاعل. وبالمثل فإن ستربتوكوكساى مجموعة أ، التي تكون وثيقة المشاركة مع الحمى الروماتيزمية rheumatic fever تمتلك أنتيچينا مشتركا مع أنتيچين قلب الإنسان. ولقد وجد أن جروح القلب، تكون موجودة شائعة في الحمى الروماتيزمية، وفي الجسم المضاد ضد القلب، الذي يوجد لدى نحو أكثر من ٥٠٪ من المرضى بهذه الحالة. وتحمل السلالات التي تصيب الكلى nephritogenic strains من نوع ١٢ لمجموعة أ من ستربتوكوكساي أنتيچينات سطحية مشابهة لتلك، التي توجد على المصافي الكلوية البشرية glomeruli، وقد وجد أن الإصابة بهذه الكائنات ترتبط مع تكشف التهاب الكلى الحاد acute nephritis. وقد عزي بعض المرض المناعي، الذي يرى في مرض تشاجاس Chagas للتفاعل المتقاطع بين تريبانوسوما كروزي *Trypanosoma cruzi* والعضلة القلبية (ص٢٩٥).

وقد يظهر عامل مساعد محدد على خلية نتيجة لتحور دوائي، كما وصف أعلاه، أو أثناء الإصابة الڤيروسية. بعدئذ تشجع هذه الأنتيچينات (تعرف غالبًا بالأنتيجينات الجديدة) سطح الخلية الجديدة على إنتاج أجسام مضادة، ضد المركبات الأخرى العادية. وتم بيان أن إصابة خلية ورمية بفيروس الإنفلونزا، تنتج استجابة نحو خلايا الورم غير المصابة. وترتبط الإصابة بمايكوبلازما نيمونيي *Mycoplasma pneumoniae* التي تكون مسؤولة عن مرض يعرف بالالتهاب الرئوي الابتدائي غير النموذجي primary a typical pneumonia بظهور التلزنات الباردة cold agglutinins. وتتفاعل هذه الأجسام المضادة من الجلوبيولينات المناعية م (IgM) التي توجه غالبا ضد

مجموعة الدم أي (group I) وتتفاعل مع خلايا الدم الحمراء للمرضى في الدم المحيطي، حيث تكون درجة الحرارة أدناها.

وهناك طريق آخر للمناعة الذاتية، التي قد تطلق عن طريق بعض التكسير في الشبكة المناعية. وقد يحدث هذا عند مستوى الإنتاج الخلوي، أو عند الطور الوظيفي. فعند مستوى الإنتاج، قد تظهر العيوب التي تسمح للخلايا المتفاعلة ذاتيا بأن تحيا. وإنه من المعتقد بأن الخلايا المثبطة تؤدي دورا رئيسيا في الحفاظ على عدم التفاعلية ضد أنتيچينات الذات. إن التداخل مع الخلايا المثبطة، قد يؤدي إلى مرض مناعة ذاتية، وذلك بواسطة السماح للجهاز المناعي، بأن يتفاعل إيجابيا مع أنتيچينات الذات.

ويمكن أن تستحث المناعة الذاتية عن طريق تجاهل bypassing خلايا - ت. ويمكن أن تستحث الخلايا المتفاعلة مع الذات مباشرة، بواسطة منشطات عديدة النسائل التي تنشط مباشرة خلايا - ب (الشكل رقم ٩,٧). ويعتبر عدد من الكائنات الدقيقة، أو

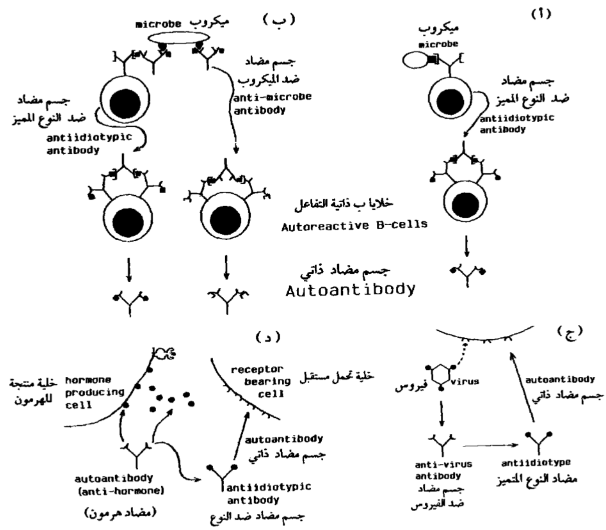


شكل رقم (٩,٧). استحثاث المناعة الذاتية بواسطة المنشطات عديدة النسائل. على الرغم من وجود التكوين الفوقي للذات (●) الذي ترتبط به خلية - ب إلا أن الخلية - ت النوعية للتكوين الفوقي لخلية - ت (■) على الأنتيچين قد حذفت وظيفيا. ومع ذلك، فإذا كان منشط خلية - ب متعدد النسائل (▲)، مثل عديد التسكر الدهني أو ڤيروس ابشتاين - بار، موجودا فإن كل خلايا - ب بعدئذ، متضمنة الأنواع ذاتية التفاعلية، الموجودة في الجوار، سوف تنشط نشاطا غير نوعي لتفرز الجلوبيولين المناعي.

منتجاتها منشطات قوية عديدة النسائل، ومع ذلك، فإن الاستجابة التي تولدت تميل إلى تكوين الجلوبيولين المناعي م (IgM)، وتتلاشى عندما يستبعد الكائن الممرض. ويعد السم الداخلي endotoxin البكتيري، عديد التسكر الدهني للبكتريا السالبة، إشارة مستحثة غير نوعية لخلايا - ب ويتجاهل الحاجة لمساعدة خلية - ت. ويوجد متنوع من الأجسام المضادة في الإصابة بفيروس وحيدات الخلية المعدي infectious mononucleosis، بما فيها الأجسام المضادة الذاتية، التي تسببت بواسطة تنشيط عديد النسائل لخلايا - ب بواسطة ڤيروس إبشتاين - بار Epistein - Barr.

إن تحطم الشبكة متميزة النوع idiotypic يعد طريقا آخر، لتنشيط الخلايا ذاتية التفاعل. وتكون الخلايا الليمفاوية مربوطة في شبكة خلال تفاعلات، متضمنة على المناطق المتباينة لمستقبلات سطحها (نوقشت سابقا). ولأن خلايا- ت لها مستقبل به منطقة متباينة، فإنها يمكنها أيضا أن تستحث استجابات ضد النوع المتميز anti - idiotypic. وفي الموقف العادي غير المنشط تحافظ هذه التفاعلات على الجهاز المناعي في توازن equilibrium ولكن عندما يقدم الأنتيچين، فإن الشبكة تميل مبدئيا نحو إنتاج استجابة، وبعدئذ تعود إلى حالة الهمود ground state من خلال إصدار إشارات التثبيط. ويجب التذكر بأن تفاعلات النوع المميز، يمكنها أن تعمل إما كمثبطات، أو منشطات للاستجابة المناعية، اعتمادا على المعلومات المستقبلة. ويوجد عدد من المواقف، حيث يمكن أن تتولد الإشارات، التي تؤدي إلى استجابة مناعة ذاتية (الشكل رقم ٨, ٩).

ويمكن للجسم المضاد المنتج في استجابة لكائن دقيق، أن يتفاعل، مع التكوين المتميز idiotype على سطح الخلية المتفاعلة، ليعطي استجابة ذاتية التفاعل autoreactive (الشكل رقم ٨, ٩ أ). وقد تطلق المادة الغريبة إنتاج جسم مضاد، يكون لديه تكوين مميز، يوجد على جلوبيولينات مناعية أخرى، أو على مستقبلات خلية - ت (تكوين مميز تقاطعي التفاعل، أو تكوين مميز عام). وقد يستحث هذا التكوين التقاطعي التفاعل الخلايا ذاتية التفاعل، التي تشارك هذا التكوين المتميز أو أن تكون مرتبطة خلال تفاعل مضاد للتكوين (الشكل رقم ٨, ٩ ب). وتستخدم الكائنات الدقيقة جزيئات سطح الخلية كمواقع اتصال، بناء عليه، فإذا تولدت استجابة ضد التركيب الميكروبي، فإن الجسم المضاد ضد التكوين المتميز له، سوف يعتبر جسما مضادا ذاتيا.



شكل رقم (٩,٨). استحثاث المناعة الذاتية بواسطة التفاعلات متميزة النوع (أ) خلايا – ب ذاتية التفاعل تحمل تكوينا متميزا (■) الذي يتفاعل تقاطعيا مع الأنتيجينات الميكروبية. ويمكن للجسم المضاد المتولد بواسطة التعرض للميكروب أن يستحث إنتاج الجسم المضاد الذاتي بواسطة تفاعلات التكوينات المتميزة (ب). وإما أن تشارك الأجسام المضادة المستحثة التكوينات المتميزة مع (على يسار اليد) أو ضد الأنواع المميزة (على يمين اليد) لخلايا – ب ذاتية التفاعل. (جـ) وسوف يستحث الجسم المضاد ضد مواقع الاتصال (●) على ڤيروس مضادة – للنوع المتميز التي يمكنها أن تتفاعل مع تركيب الخلية الهدف (^) والتي يتصل الڤيروس بها، وسوف يكون هذا جسما مضادا ذاتيا (د) تكوين فوقي لخلية – ت على بروتين ڤيروسي (■) يستحث إنتاج عوامل مساعدة في جوار خلية – ب التي يمكن أن ترتبط بهرمون (●) منتجا بواسطة الخلية المصابة. وتستحث هذه المساعدة إنتاج جسم مضاد ضد الهرمون، الذي يمكنه أن يدمر الخلية المنتجة للهرمون أو يكنس mop up الهرمون ويثبطه. وسوف يتفاعل جسم مضاد ضد النوع المتميز مع مستقبل الهرمون (^) ويمكنه (١) أن يدمر الخلايا الحاملة للمستقبل و(٢) يستحثها في وجود الهرمون أو (٣) يثبط تفاعل الهرمون.

وقد تكون العواقب بالنسبة للعائل مدمرة devastating حيث إن عددا من الكائنات الدقيقة تستخدم جزيئات مهمة كموقع لاتصالها ودخولها (الشكل رقم ٨ , ٩ جـ). ويمكن أن يمتد هذا ليشمل الآليات الأخرى الموصوفة أعلاه.

وفي الشكل رقم (٨ , ٩د) فقد استحثت إصابة ڤيروسية أنتيچينا جديدا على سطح الخلية التي يمكنها أن تقدم مساعدة لخلايا - ب التي تنتج الجسم المضاد للهرمون. وسوف يكون هذا الجسم المضاد قادرا على الارتباط بالخلايا المنتجة للهرمون وتحرض على دمار الخلية. علاوة على ذلك سوف يكون لهذه الأجسام المضادة، ضد النوع المتميز المتولدة ضد هذا الجسم المضاد نشاط مضاد للمستقبل.

وحيث إن تقديم الأنتيچين المضبوط يكون ضروريا لبدء استجابة مناعية، فإن من الممكن أن تؤدي النقائص في الخلايا المقدمة للأنتيچين، أو التعبير الشاذ عن أنتيچينات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم لاستجابة مناعة ذاتية. ودون شك، فإن لأمراض المناعة الذاتية منشأ متعدد العوامل multi factorial aetiology وعدداً من الآليات المقترحة، التي قد تشارك بمختلف التوافقات ضد الاضطرابات الوظيفية المختلفة.

الأمراض الأخرى المرتبطة بحالات المناعة الذاتية

Other Diseases Associated with Autoimmune States

يوجد خزان من الأمراض، فيه بعض أشكال الجسم المضاد، ولكن لم يتضح لا المستحث على تكوين الجسم المضاد، ولا دور التفاعلات المناعية، إن وجد.

ومن بين هذه الحالات التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis الذي وجد له في المصل جسم مضاد من الجلوبيولين المناعي - م (IgM) سمي عامل الروماتويد rheumatoid factor. وقد كشف عن هذا الجسم المضاد في المعمل عن طريق قدرته على تلزن خلايا الدم الحمراء أو الدقائق الخرزية latex التي تكون قد غطيت بالجلوبيولين المناعي - ج (IgG) (ص٤٦٢). ولا يبدو أن عامل الروماتويد يكون متوسطا مباشرة في إمراضية هذا المرض، ولم يقدم أي تفسير مقنع ليعتمد عليه في إمراضيته. وقد اقترحت إمكانية أن تكون العوامل المعدية متورطة، مثل المايكوبلازما، أو العوامل البكتيرية

المعدية المزمنة، وتوجد تقارير عن عزل مثل هذه العوامل من المفاصل المصابة بالروماتويد لدى الإنسان، وفي التهاب المفاصل في عدد من الأنواع الأخرى. وأحد الاقتراحات يقول، بأن العامل المعدي قد يحور الأنسجة الليمفاوية، ولذا يوجد فشل في آليات التحكم في التحمل العادي (انظر أعلاه و ص٢٠٥). وقد يتضمن هذا تنشيط خلايا - ت ذاتية المناعة سابقة الوجود، لتستحث تنشيط خلية - ب متعددة النسائل، أو، أن العامل المعدي يشارك تكوينات فوقية، مع الأنتيچينات الذاتية الموجودة على خلايا العائل. ويمكن أن يستحث التهاب المفاصل عند الجرذان، بواسطة حقن معزز فروند الكامل complete Freund's adjuvant المحتوي على عصويات السل المقتولة، وهو عبارة عن التهاب المفاصل المتعددpolyarthritis الذي يكون فيه تخلل من الخلايا وحيدة النواة مشابه لالتهاب المفاصل، الذي وجد في مرض الإنسان المعروف بمتلازمة ريتر Reiter's syndrome، وأهم ملامحه التهاب مجرى البول urethritis والتهاب المفاصل، الذي قد يحدث في وجود إصابة بالمايكوبلازما. كما يمكن أيضا أن تستحث مايكوبلازما أرثريتييديس *Mycoplasma arthritidis* التهابا حادا ومزمنا للمفاصل لدى الجرذان والفئران مشابها لالتهاب المفاصل الروماتويدي. وقد يوجد أيضا في بعض الأحيان التهاب عدسة العين uveitis والتهاب الملتحمة conjunctivitis وإلتهاب مجرى البول. وتستحث المايكوبلازمات مولد انقسام mitogen (مام MAM) الذي يكون مستحثا قويا لإنترفيرون جاما في كل من الفئران، والخلايا الليمفاوية البشرية. ويعد مولد الانقسام المايكوبلازمي (مام) عضوا في مجموعة السموم الميكروبية التي تعرف **بالأنتيچينات الفائقة super antigens** التي تستحث استجابة خلية ب متعددة النسائل من خلال تفاعل لدى الفئران التي تحمل جزيئات I-E. ويعتقد بأن مولد الانقسام المايكوبلازمي (مام) يعمل كقنطرة بين خلايا - ت المساعدة وخلايا - ب التي تعبر عن مستقبل لمولد الانقسام المايكوبلازمي (I-E لدى الفئران).

ويقترح دليل حديث، أنه قد يوجد شكل من الجلوبيولين المناعي - ج (IgG)لعامل الروماتويد في كل من الدم، وسائل المفاصل لدى مرضى الروماتويد، وكذلك أيضا نوع الجلوبيولين المناعي - م (IgM)، وأن حقن الجلوبيولينات المناعية - ج المنقاة الذاتية autologous في المفاصل، التي لم تتأثر سابقا، يمكنها أن تستحث التهاب المفاصل الحاد.

وقد اقترح دليل إضافي بأن تفاعل الأنتيچين/ الجسم المضاد يتم حدوثه في وجود مستويات المكمل المنخفضة، التي توجد في سائل مفصل المريض ووجود المعقدات المناعية.

وتتفاعل عوامل الروماتويد مع التكوين الرئيسي الثابت رقم - ٢ من جلوبيولين جاما $C_{\gamma}2$ domain ومن القطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولين المناعي - ج (لدى الأرنب والإنسان) ولكن ليس مع قطعة الارتباط بالأنتيچين Fab. وفي بعض الأحيان توجد عوامل الروماتويد لدى المرضى بأمراض غير التهاب المفاصل الروماتويدي. وهذه تشمل الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus ومتلازمة سوجرين Sjogren's syndrome والبشرة المتصلبة scleroderma ومرض التكاثر الليمفي lymphoproliferative وفي بعض الإصابات البكتيرية والأولية protozoa والڤيروسية. حتى أن الأفراد الأصحاء تكون لديهم أحيانا عيارات (كميات) منخفضة من العامل في مصلهم، خاصة في المجموعات متقدمة العمر.

ومن غير الواضح الآلية الأساسية، عن سبب ظهور هذه العوامل الروماتويدية (مضادات الجلوبيولين antiglobulin). وفي الإصابات المزمنة يمكن تصور أن العامل ما هو الا استجابة لمحددات أنتيچينية على جزيء الجلوبيولين المناعي - ج الذي تعرض عندما يتعقد الجسم المضاد للجلوبيولين المناعي - ج مع العامل المعدى. وربما يخدم وجود عيار منخفض من عامل الروماتويد لدى الأفراد الأصحاء كوظيفة فسيولوجية، كطريقة لإزالة جزيئات الجلوبيولين المناعي المكسرة، التي تظهر أثناء عمليات الإصابة أو العمليات الالتهابية. وقد وجد أن الأفراد الذين لديهم أنتيچين الخلايا البيضاء البشرية من نوع ٢٧ - ب (HLA - B27) الذين أصبحوا مصابين بسالمونيللا أو يرسينيا أو شيجيللا أو جونوكوكساي، أنه يتطور لديهم غالبا التهاب المفاصل، مما يقترح بأن أنتيچين الخلايا البشرية البيضاء من نوع ٢٧ -ب يعمل مقترنا conjunction مع الإصابة البكتيرية، ليسبب تكشف الأجسام المضادة الذاتية.

وقد ظهر دليل حديث مبينا، بأن المرضى بالتهاب المفاصل الروماتويدي يظهرون استجابات معززة enhanced للمنتجات البكتيرية المصانة conserved المعروفة ببروتينات الصدمة الحرارية، وأنها قد استحثت اهتماما ملحوظا بين علماء المناعة اختصاصي

الروماتيزم rheumatologists كتفسير محتمل لإمراضية هذا المرض. وأول مرة تم فيها بيان أن بروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins (HSPs) تنتج بواسطة الخلايا في المزرعة، عندما رفعت درجة حرارتها فوق ٣٧°م. وقد تم بيان إنتاجها منذ ذلك الوقت، في مدى واسع من الخلايا حقيقة النواة eukaryotic وأولية النواه prokaryotic وقد أبانت تناظرا تركيبيا شاملا وتفاعلية تقاطعية مع بروتينات الصدمة الحرارية (HSPs) الغريبة والذاتية. وعادة تعمل بروتينات الصدمة الحرارية في تثبيت stabilization عديدات الببتيد المخلقة حديثا، لتضمن الطي المضبوط للبروتين والنقل الداخل خلوي للبروتينات اللازمة للإفراز من الخلايا.

وحيث إن الحمى ماهي إلا مؤثر فسيولوجي لإنتاج بروتينات الصدمة الحرارية HSP فإنها قد تحدث تأثيرات مفيدة في إصلاح البروتينات المعطوبة بسبب الالتهاب. ويسبب التفاعلية التقاطعية cross - reactivity بين بروتينات الصدمة الحرارية الميكروبية والثديية، فإن توليدها داخل الخلايا المصابة قد يؤدي إلى استجابة مناعة ذاتية. إن المستويات المرتفعة من الأجسام المضادة إلى ٦٥ كيلو دالتون من بروتين الصدمة الحرارية للمايكوبكتيريا mycobacteria (بكتيريا السل) قد وجد في مصل المرضى بالتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis، إذ أن الخلايا الليمفاوية - ت الموجودة لديهم بسائل المفاصل synovial تتكاثر في المعمل in vitro لبروتين الصدمة الحرارية هذا، كما أن التكوينات الفوقية لبروتين الصدمة الحرارية يمكن أن توجد في نسيج المفاصل. وقد جاء دليل إضافي عن أهمية بروتينات الصدمة الحرارية في التهاب المفاصل من حقيقة إن جرذان لويس Lewis rats التي لديها استعداد لظهور التهاب مفاصل مساعد adjuvant artheritis يمكنها أن تحمى بواسطة التطعيم ببروتينات الصدمة الحرارية المايكوبكتيرية. وعلاوة على ذلك، فإنه يبدو أن حساسية أفراد الحيوان لتكشف التهاب المفاصل المساعد إنما تعتمد على قدرة خلاياها - ت للاستجابة لبروتينات الصدمة الحرارية. وقد اقترح حديثا بأن الاستجابات لبروتينات الصدمة الحرارية قد تكون ذات علاقة بنقص وراثي موروث genetically inherited defect في تنظيم تكشف خلية - ت وبذا فإن عشيرة من النوع الجنيني لخلايا - ت (يكون بها مستقبل خلية - ت من جاما - دلتا = γδ) وخلايا - ب من نوع ب - ١ (سي دي$^+$ ٥) B-1 CD5$^+$ تكون متوسعة في المرض بالتهاب

المفاصل الروماتويدي. وإنه من المؤمل بأن مختلف هذه الملاحظات سوف تؤدي إلى فهم أوضح للآليات المسببة للإمراضية في الأمراض الروماتيزمية.

البول السكري (داء السكر) Diabetes mellitus

يعتقد بأن النوع المعتمد على الأنسيولين insulin - dependent type يتضمن كلا من عوامل الاستعداد الوراثي (الجدول رقم ٦ , ٩) وعلى العوامل البيئية في الإمراضية pathogenesis. إن تفاصيل هذه العوامل المتفاعلة ودورها غير مفهوم جيدا. ويظهر أن الاستعداد لهذا المرض، يكون مرتبطا بالوراثة البسيطة لأنتيچين الخلايا البيضاء البشرية HLA haplotype داخل العائلات، بغض النظر عما قد تكون عليه الأنواع المظهرية phenotypes الحقيقية لأنتيچين الخلايا البيضاء البشرية. فالطفل التوأم لشقيق sibling والذي يكون متطابقا معه في النوع المظهرى لأنتيچين الخلايا البيضاء البشرية، من المرجح أن يكون عرضه للإصابة. وتكون قمة حدوث المرض بين ١٠ إلى ١٤ سنة مع سيادة في عشائر الغربيين البيض بنسبة ٢٥ , ٠٪ مبينة ذبذبة موسمية مع سيادة خفيفة في الذكور. وأكثر من ٩٠٪ من المرضى لديهم HLA - DR3 أو HLA - DR4 أو كلاهما ويوجد ارتباط سلبي مع HLA - DR2. ويبين المرضى دليلا على تخلل للخلايا الليمفاوية (خاصة خلايا – ت سي دي ٨) في الجزر البنكرياسية pancreatic islets حتى قبل أن يوجد عدم التحمل للجلوكوز glucose intolerance. وفي النهاية يحدث تدمير لخلايا بيتا beta cells مع ضمور في الخلايا مع تكوين ندب scarring. ويوجد الجسم المضاد الذاتي ضد خلايا الجزر البنكرياسية لدى ٥٠–٨٠٪، من هؤلاء الأشخاص، وعندما تكون من النوع المثبت للمكمل، فإنه يبدو أنها تقود خلايا الجزر إلى التلف. ويظهر الجسم المضاد مبكرا في المرض قبل مرض السكر الواضح إكلينيكيا، ويخدم كعلامة على تلف خلايا الجزر، قبل التقدم إلى نقص الإنسولين insulin insufficiency. ويقترح هنا وضع إجراءات لوقف تدمير خلايا الجزر قبل حدوث مرض السكر. وحديثا جدا وجد أيضا جسم مضاد ذاتي للإنسولين في طور العلاج السابق للأنسولين السابق على مرض السكر prediabetic preinsulin treatment phase. وتشمل التغيرات المرضية لدى مرضى السكر وجود خلايا التهابية محيطة بالجزر (التهاب الخلايا المنتجة للإنسيولين

insulitis) ووجود جزيئات قسم – ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC على خلايا الجزر. وقد أدت النتيجة الأخيرة إلى نظرية أن جزيئات قسم – ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، قد تكون مسؤولة عن تقديم أنتيجينات خلايا الجزر إلى خلايا – ت المساعدة لكن الدراسات التجريبية على التعبير المفرط hyperexpression لأنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم على خلايا الجزر البنكرياسية، لم تدعم حتى الآن هذه النظرية. وقد بين التعبير الموضعي لإنترفيرون جاما والسايتوكاينات الأخرى في البنكرياس، أنه يؤدي إلى تدمير خلايا الجزر وأبرزت احتمالية أن إصابة ڤيروسية ذات استجابة لاحقة من سايتوكاين العائل، قد تكون مسؤولة عن التغيرات المرضية. وعلى الرغم من أن ڤيروسات كوكساكي coxsackie معروف بأنها تصيب خلايا الجزر (وكذلك أيضا العضلة القلبية myocardium) إلا أنه لم يكن ممكنا توريط الڤيروس في إمراضية النوع –١ من مرض السكر. وتقترح التجارب على النماذج الحيوانية، أنه توجد نقائص في التنظيم المناعي، مع استنزاف لتحت مجموعة من خلايا – ت (خلايا – ت آرتي ٦+، $RT6^+$ T- cells).

التصلب المتعدد Multiple sclerosis (MS)

مرض آخر يعتقد بأن له أساس مناعة ذاتية، يرتبط مع مجموعة من أنتيچينات الخلايا البيضاء البشرية ($DR2., B_7 . A_3$) وأن الأشخاص من DR2 يظهرون أعلى خطر نسبي مقداره ١,٤ مقارنة بما يقرب من ٢ لكل من الأنتيچينات الأخرى. ويبدو أن تحت مجموعات من DR2 تكون متورطة أيضا. وفي دراسة ماسحة survey كبيرة أجريت على مرضى التصلب المتعدد لكنديين، كان نصفهم DR2 مقارنة بـ ٢٨٪ فى المجموعة الضابطة. فقد قدرت معدلات الخطر النسبي بما فوق ٥٪ للتوائم من المرضى ولآبائهم وعماتهم وأخوالهم. وعلى النقيض، فإنها نحو ١٪ لدى أطفال المرضى مقارنة بـ ١,٠٪ للتعداد بأكمله. وقد تأكد الأساس متعدد العوامل multifactorial للمرض بنتيجة من اللابيين Lapps (قوم رحل بإسكندنافيا) والغجر gypsies، حيث إن فوق ٥٪ منهم هم DR2، وأن لديهم نسبة إصابة بالتصلب المتعدد منخفضة جدا. إن السيادة المتزايدة للمرض عند خطوط عرض latitudes أعلى، يبدو أنها تكون بسبب النسبة المئوية من التعداد الذين لهم أصول ancestry إسكندناڤية Scandanavian. وقد تم تسجيل كميات

كبيرة من النتائج المتناقضة، ويبدو مرجحا أن خلفيات وراثية مختلفة مع العوامل البيئية المتباينة، قد تنتج أنماطا مختلفة للاستعداد للإصابة. ومن المرجح بأن مواقع جينية بالإضافة لموقع أنتيچين الخلايا البيضاء البشرية HLA ومع المؤثرات البيئية، تكون مسؤولة أيضا. ويورط دليل حديث أنواعا بسيطة haplotypes معينة من مستقبل خلية - ت على الرغم من أن هذه النتيجة لم ترتبط مباشرة بالإمراضية، وتحتاج إلى دراسة على خلايا - ت معزولة من الجروح. ومثل التهاب المفاصل الرماتويدي، فإن طبيعة الحادث المبديء initiating غير معروفة. وينتج عدد من الڤيروسات مرضا مزيلا لغمد الخلايا العصبية demyelinating لدى الحيوانات مثل ڤيروس سل الكلاب canine distemper وڤيروس ڤسنا visna لدى الغنم والماعز وڤيروسات الالتهابات المخية لدى الفئران murine encephalitis. وقد أدى هذا إلى الاقتراح، بأن التخفي mimicry الجزيئي بين الأنتيچينات الڤيروسية وأنتيچينات نسيج العائل، قد توجد وتعد مسؤولة عن التحصين الذاتي autoimmunization. وفي تقرير حديث، فقد وجد ح ن ر مشابها لڤيروس اتش تي ال ڤي HTLV-like viral RNA في خلايا مزروعة من سائل المخ والحبل الشوكي CSF من مرضى التصلب المتعدد. ويتميز المرض بالتخلل الخلوي الحول وعائي وإزالة غمد demyelination المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي. وتظهر التآكلات plaques التي تكونت استنزافا للخلايا غير العصبية بسيطة التفرع oligodendroglial cells وتكاثر خلايا اللاقمات النجمية astrocytes. وقد جاء دليل محتمل على الإمراض المناعي، من حقيقة وجود خلايا شبيهة اللاقمات الكبيرة مع أجسام محتواة inclusions دهنية في هذه الجروح. وقد أصبح ممكنا التعرف إلى أنواع الخلايا، باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، ضد متباين من علامات سطح الخلية. وتوجد أعداد كبيرة من خلايا تحمل جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، عند حواف التآكلات متناقصة نحو المركز. وقد وجدت أيضا خلايا سي دي٤ + و سي دي ٨ + كلاهما حول وبداخل التآكلات، ولكن لم توجد خلايا - ب. وهذه الحقائق، مع الوجود الإضافي لإنترليوكين-١ وبروستاجلاندين إي -٢ (prostaglandin E-2)، ترجح حدوث عملية مناعية نشيطة في جروح التصلب المتعدد. وتتدعم هذه الحقائق لدى البشر بدليل شامل، من عمل أجري على النماذج الحيوانية لهذا المرض، والذي يمكن فيه استحثاث إزالة

غشاء الخلايا العصبية بالتحصين بالبروتين القاعدي مَيْلين myelin basic protein والذي يمكن فيه نقل الاستعداد للإصابة إلى الحيوانات العادية، بواسطة خلايا طحال من المانحين المحصنين. وحديثا جدا، فقدتم تطوير نسائل من خلية - ت ذات نوعية لبروتين الميلين القاعدي، التي تنتج مرضا مطابقا لدى الجرذان.

إن الصفة الأساسية لمرض **الوهن العضلي الثقيل** **myasthenia gravis** هو ضعف العضل، نتيجة لخلل في النقل العضلي العصبي neuromuscular transmission وتكون نسبة الحدوث هي ٢ لكل ١٠٠,٠٠٠ ويمكن أن يحدث عند كل الأعمار. ويوجد في بعض الأحيان ارتباط بين وجود سرطان الغدة الزعترية thymoma، وتضخم الغدة الزعترية thymic hyperplasia وبين الأجسام المضادة الذاتية. ففي عمر قبل ٤٠ سنة، وفي غياب سرطان الغدة الزعترية، يبدو أن الإناث يكن أكثر استعدادا، وأنه يوجد ارتباط بين مواقع أنتيچين الخلايا البيضاء البشري HLA من نوع DR3 ، B8 ، A1. وعلى النقيض، فإن المرضى فوق ٤٠ سنة ودون سرطان في الغدة الزعترية، يظهرون ارتباطا مع أنتيچين الخلايا البيضاء البشري من نوع DR2 ، B7 ، A3 مع أغلبية prepondrance من الرجال. ولايظهر المرضى بسرطان الغدة الزعترية، الذين هم فوق عمر ٤٠ سنة ارتباطا بالجنس، أو بأنتيچين الخلايا البيضاء البشرية HLA. ويوجد غالبا ارتباط بين حالات المناعة الذاتية الأخرى (مثل الذئبة الحمراء الجهازية).

وتوجد الاجسام المضادة ضد مستقبل أسيتيل كولين anti-acetylcholine لدى ٩٠٪ من المرضى. وتستحث هذه الأجسام المضادة والمعقدات المناعية التدمير الوسيط بالمكمل، بغشاء ما بعد الوصلة العصبية post-synaptic membrane مع فقد لمواقع المستقبل الخاص بأسيتيل كولين. وتعد الأدوية المضادة لإنزيم أسترة الكولين anti-cholinestrase وإزالة الغدة الزعترية thymectomy الدعامة الأساسية mainstay في العلاج وكذلك أيضا استخدام العوامل المثبطة مناعيا و/ أو فصل مكونات البلازما plasmapheresis لإزالة الجسم المضاد. وفي النماذج التجريبية للمرض لدى الفئران، ثبطت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد الخلايا الليمفاوية - ت سي دي ٤ $^{+}$ المرض القائم ومنعت فَقْد مستقبلات أسيتيل كولين. وقد تم تطبيق مداخل مماثلة، لنماذج الفأر المصابة بالذئبة الحمراء الجهازية، والشلل المخي encephalomyelitis الذاتي المناعة التجريبي، والتهاب

المفاصل المستحث بالكوللاچين collagen . والتطور المدهش هو استخدام الأجسام المضادة، وحيدة النسيلة ضد نسيلة مقررة من خلية - ت نوعية ضد البروتين القاعدي للغشاء العصبي myelin التي يظهر أنها تحمي الجرذان من حدوث التهاب مخي encephalitis ذاتي المناعة تجريبي .

وعلى الرغم من الآثار الجانبية المحتملة للعلاج، التي تكون موجهة ضد تحت عشائر subpopulations من الخلايا الليمفاوية (بمعنى : الاستعداد للإصابة) غير معروفة، إلا أنه من المرجح أن هذا المدخل سوف يختبر لدى المرضى، المهددة حياتهم بشدة بأشكال من المرض ذاتي المناعة، والذين ثبت عدم جدوى علاجهم بالأشكال الأخرى .

ويعطي الجدول رقم (٧, ٩) بعض الأمثلة عن الأمراض ذاتية المناعة، والأجسام المضادة الذاتية التي وجدت .

جدول رقم (٧, ٩). أمثلة من الأجسام المضادة الذاتية في المرض.

المرض	تخصصية الجسم المضاد الذاتي
فقر الدم التحللي ذاتي المناعة Autoimmune haemolytic anemia	خلايا الدم الحمراء .
نقص الصفائح الدموية أرجواني التبقع Thrombocytopenic purpura	الصفائح الدموية .
الذئبة الحمراء الجهازية Systemic lupus erythematosus	الأنتيجينات النووية وأنتيجينات مختلف الأنسجة وخلايا الدم .
التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis	الجلوبيولين المناعي - ج .
التليف المراري الابتدائي Primary biliary cirrhosis	الميتوكوندريا .
التهاب القولون التقرحي Ulcerative colitis	عديد التسكر الدهني بالقولون .
التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis	جلوبيولين الغدة الدرقية .
تسمم الغدة الدرقيةThyrotoxicosis	مستقبلات سطح خلية الغدة الدرقية المستحثة للهرمون (TSH) .

فقر الدم الخبيث Pernicious anaemia	عامل داخلي .Intrinsic factor
الوهن العضلي الثقيل Myasthenia gravis	مستقبلات أسيتيل كولين (ونسيج عضلي معين) .
مرض السكر لدى الأحداث (نوع -١) Juvenile diabetes (type - 1)	سطح خلية جزر لانجرهانز .

الأجسام المضادة كعقبى لتلف النسيج

Antibodies as a Consequence of Tissue Damage

يجب عند اعتبار دور الأجسام المضادة الذاتية، كسبب محتمل لمرض المناعة الذاتية، تذكر أن الأجسام المضادة من النوع - م IgM-type، الموجهة ضد الأنتيجينات تحت الخلوية subcellular، يمكن أن تُستَحث بسهولة بواسطة مختلف أشكال تلف النسيج . وتظهر هذه ثانوية secondarily للتلف، ويبدو أنه لا دور لها في أبديتها perpetuating . وقد تم بيان مثل هذا النـــوع من الأجســـام المضادة في معمل المؤلف، وإنه يمكن استحثاثها بسهولة لدى الجرذان بواسطة حقن العامل المسمم للكبد رابع كلوريد الكربون carbon tetrachloride . وقد وجد لاحقا أن الجرذان العادية، والفئران والهامستر hamsters يكون لديها الجسم المضاد - م (IgM) مضاد النسيج anti-tissue في مصلها . وقد اقترح من التجارب المعملية دور فسيولوجي محتمل لهذه الأجسام المضادة في شكل تأثير جذب كيميائي chemotactic على خلايا الجرذان متعددة شكل النواة polymorphs لخليط من الجسم المضاد ضد النسيج والأنتيجين الخاص بها . وبناء عليه قد يكون الجسم المضاد مسؤولاً عن بدء الخلية اللاقمة phagocytic في عملية تطهير clearing كي تتعامل مع منتجات التحطيم في تحول الخلية العادية .

ويشير دليل حديث إلى أن الجسم المضاد - ج (IgG) الموجود لدى الفرد العادي، يبدو أن له القدرة على التعرف إلى محددات البروتين السكري، التي تظهر على خلايا الدم الحمراء الهرمة . وتكون هذه المحددات معرضة عقب فقد مجموعات حمض سياليك sialic acid من خارج الخلايا عند الهرم . ويمكن إنتاج تعرضها تجريبيا بواسطة المعاملة بإنزيم نيورامينيديز neuraminidase . ويرتبط الجلوبيولين المناعي - ج (IgG)

بالبروتين السكري المعرَّض ، ويمكن من اتصال خلية الدم الحمراء بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc على اللاقمة الكبيرة . بعدئذ تبتلع خلية الدم الحمراء الهرمة ، وتدمر بواسطة الإنزيمات المحللة الهادمة lysosomal للاقمة الكبيرة .

وبهذا فإن كل الأجسام المضادة الذاتية ، ليست بالضرورة ذاتية العدوانية autoagressive ، على الرغم من أن تاريخ المناعة والوقاية ، يعطي انطباعا inculcates بفكرة أن الأجسام المضادة تعمل بمفردها كعوامل عدوانية .

مراجع مختارة

Hyperensitivity states :

Coleman R M, Lombard M F, Sicard R E 1992 Hypersensitivity in fundamental immunology, 2nd edn. Wm. C Brown, Dubuque.

Dale M. M, Foreman I C (eds) 1989 Textbook of immunopharmacology, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford

Ishizaka K 1984 Mast cell activation and mediator release. Progress in Allergy vol 34 Karger, Basle

Ishizaka K 1988 IgE-binding factors and regulation of the IgE reponse. Annual Review of Immunology 6: 513

Lawlor G J, Fischer T I (eds) 1988 Manual of allergy and immunology. Little Brown, Boston

Middleton E et al (eds) 1988 Allergy principles and practice, 2nd edn. C.V Mosby, St. Louis

Immune deficiency states

Ammann A J 1991 Antibody (B cell) immunodeficiency disorders. In: Stites D P, Terr A I (eds) Basic and clinical immunology. Appleton and Lange, Norwalk, Conn., p 322-361.

.Asherson G L, Webster ADB 1980 diagnosis and treatment of immunodeficiency diseases. Blackwell, Oxford.

Lachmann PJ, Peters DK 1982 Clinical aspects of immunology, 4th edn. Blackwell, Oxford.
Monugnier L, Glucckman J-C (eds) 1990 Immunodeficiency. Current Opinion in Immunology 2: 397-450
Seligmann M 1989 Prim ry immunodeficiencies: current findings and concepts. In: Melchers F et al (eds) Proeress in immunoloey. Sprineer Verlag, Berlin

Autoimmunity

Burnet F M 1959 The clonal selection theory of acquired immunity. CambridgeUniversitu Press
Chapel H, Maeney M 1984 Es entials of clinicsl immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford
Coleman R M, Lombard M F, Sicard R E, 1992 Autoimmunity in fundamental immunology, 2nd edn. Wm. C. Brown, Dubuque
Gupta S, Talal N. 1986 Immunology of rheumstic diseases. Plenum PublishingCorporation, New York
Holborow E J (ed) 1981 Clinics in immunology and allergy. Autoimmunity. W.B .Saunders, Philadelphia
Lachmann P J, Peters D K (eds) 1982 Clinical aspects of immunology. Blackwell Oxford
Marmion B P, MacKay J M K 1977 Rheumtoid arthritis and the viral hypotheesis. Bayer symposium VI: Experimental models of chronic inflammatory diseases. Springer-Verlag, Berlin, p 188.
Samter M et al (eds) 1988 Immunologic diseases, 4th edn. Little Brown, Boston
Schoenfeld Y, Isenbereg D 1989 The mosaic of autoimmuniy. Elsevier, Amsterdam
Schwartz R S (ed) 1990 Autoimmuniq. Current Opinion in Immunology 2: 565
Steinberg A D 1991 Mechanisms of disordered immune regulation. In: Stites D P, Terr A L (eds) Basic and clinical immunology, 7th edn. Appleton and Lange, Norwalk
Taussig M J 1984 Processes in pathology and microbiology, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford
Thompson R A (ed) Recent advances in clinical immunology. Churchill Livingstone, Edinburgh

Willoughby D A, Giroud J P (eds) 1980 Inflammation mechanisms and treatment. MTP Press, London

World Health Organization 1977 Immune complexes in disease. Report of a WHO scientific group. WHO, Technical report series no. 606

الفصل العاشر

تفاعل الجسم المضاد مع الأنتيجين وتطبيقاته في الفحوص المعملية

Interaction of Antibody with Antigen and Applications in Laboratory Investigations

الأهداف

بالانتهاء من هذا الفصل سوف يكون القارىء قادرا على :

١ - أن يصف الفرق بين التفاعل الابتدائي للجسم المضاد والأنتيچين والتأثيرات الثانوية على هذا الاتحاد.

٢ - أن يصف بمساعدة رسم بياني، تفاعل الترسيب في مصطلحات من النسب المثالية.

٣ - أن يعطي مثالين من الانتشار المناعي immunodiffusion في الهلامات gels.

٤ - أن يصف التلزن agglutination وأن يعطي ثلاثة أمثلة من التطبيقات العملية.

٥ - أن يعرف الخطوط العريضة Outline في مراحل اختبار المكمل.

٦ - أن يصف اختباراً مضاداً للجلوبيولين antiglobulin لتوضيح كيف تستخدم نفس القاعدة في تقنيات الجسم المضاد الوميض fluorescent وفي اختبار إليزا ELISA.

٧ - أن يصف أساس المعايرة المناعية الإشعاعية.

٨ - أن يعطي أربعة أمثلة عن استخدام تفاعلات الجسم المضاد - الأنتيچين في المعامل الإكلينيكية.

٩ - أن يصف، مع ذكر الأمثلة، فحص حالات النقص المناعي.

١٠ - أن يعطي طريقتين للكشف عن المعقدات المناعية.

إن الجسم المضاد، كما سبق الإشارة إليه، هو عبارة عن جزيء مفرز في سوائل النسيج من الخلايا الليمفاوية، التي كانت قد تعرضت لمادة غريبة - أي أنتيچين. وقد يكون أي أنتيچين شديد الضرر، كمثل بكتيرة، أو ڤيروس، أو قد يكون مادة غفلا bland مثل بروتين مصل غريب. ويستطيع الجسم المضاد أن يرتبط combine فقط مع الأنتيچين الذي يكون متطابقا، أو متطابقا تقريبا مع الأنتيچين المستحث، وليس مع الأنتيچينات التي لاتربطه بها قرابة. وعندما يأتي الجسم المضاد والأنتيچين معا في المحلول، فإنهما يتفاعلان مع بعضهما بعضاً، وذلك بتكوين رابطة link بين موقع ارتباط الأنتيچين antigen - binding site على جزيء الجلوبيولين المناعي - وهو جزيء Fab الذي يعرف بالتكوين الشبيه paratope - وبين مجموعات كيميائية معينة، تصنع مايسمى المحدد الأنتيچينى antigenic deteterminant أو التكوين الفوقي epitope لجزيء الأنتيچين.

وتكون الجزيئات ممسوكة معا **بقوى غير تساهمية بين الجزيئات non - covalent intermolecular forces** والتي تكون فعالة فقط عندما يكون لموقع ارتباط الأنتيچين، والمجموعة المحددة الأنتيچينية القدرة على أن يعملا اتصالا وثيقا. فيكون التوافق أفضل، إذا ما كان الاتصال أوثق، وكلما كان ربط الأنتيچين - الجسم المضاد أقوى. وتحدد هذه العوامل مايسمى **ميل affinity** جزيء الجسم المضاد. وتوجد أجسام مضادة ذات نوعية quality ارتباط متباينة، وأن النزوع العام للارتباط بالأنتيچين، إنما هو متوسط قدرة الأجسام المضادة على الارتباط مع الأنتيچين، أو أنه متوسط ثابت الارتباط الحقيقي intrinsic association constant. ويمكن أن يحسب هذا تجريبيا، وذلك بتطبيق مفاهيم الاتزانات equilibria الكيميائية لتفاعلات الأنتيچين والجسم المضاد. وقد بينت دراسات من هذا النوع، أن ميل الأجسام المضادة يتزايد كلما تقدم التحصين، وبأن جرعة الأنتيچين يمكنها أن تؤثر في نوعية الجسم المضاد (انظر ص٢٠٢).

وتقع الطرق المستخدمة في الكشف عن تفاعلات الأنتيچين - الجسم المضاد في المعمل في مجموعتين وظيفيتين: الأولى، طرق مصممة لتوضح الديناميكية الخلوية cytodynamics لتكوين الجسم المضاد، التي تتضمن دراسة سلوك خلية مفردة، أو عشائر صغيرة من الخلايا. والمجموعة الثانية، التي هى موضوع المناقشة الراهنة، تعنى بالكشف عن، والتقدير الكمى **للجسم المضاد المفرز secreted antibody** الدوار في الدم، أو الموجود في سوائل الأنسجة.

وتتراوح الطرق المستخدمة هنا في تطبيقها، من الدراسات عالية التخصص للمظاهر الطبيعية الكيميائية لتفاعلات الأنتيچين - الجسم المضاد إلى طرق واسعة الانتشار مصممة، لتساعد في تشخيص المرض.

التفاعل الابتدائي والتأثيرات الثانوية

Primary Interaction and Secondary Effects

فى مصطلحات عملية، يمكن الكشف عن اتحاد الجسم المضاد مع الأنتيچين على مستويين مختلفين. وأول المستويات هو أنه عقب **الاتحاد الابتدائي primary union** للمتفاعلين، يحتاج عادة إلى أن يكون واحدا أو آخر من المتفاعلين معلما labelled بعلامة

مناسبة مثل صبغة فلوريسينية، أو نظير مشع. ومثال بسيط على ذلك، هو التحديد المجهري في نسيج لكائن دقيق معين، وذلك باستخدام مصل معد ضد الكائن الدقيق، ويعلم بصبغة تومض fluoresces تحت ضوء الأشعة فوق البنفسجية .U.V. وهناك طريقة واسعة الاستخدام في المناعة التجريبية، تستخدم فيها حقيقة إن الجلوبيولينات المناعية تكون غير ذائبة في كبريتات الأمونيوم المشبعة ٥٠٪. وقد تم تطوير الاختبار بواسطة فار Farr حيث يستخدم أنتيچين معلم باليود المشع ١٢٥ (^{125}I) والذي يخلط مع المصل المحتوي على الجسم المضاد، ويترك ليتفاعل. بعدئذ يضاف محلول كبريتات الأمونيوم إلى الخليط مؤديا لترسيب بمصاحبة أي أنتيچين معلم مرتبط به. أما الأنتيچين غير المرتبط، فيبقى في المحلول (فقط الأنتيچينات التي تكون ذائبة بذاتها في محلول ٥٠٪ كبريتات الأمونيوم يمكنها أن تستخدم في هذا الشكل من الاختبار). وبعدئذ تقدر كمية الأنتيچين المرقمة بالنظير المشع، والمرتبطة مع الجسم المضاد المرسب بالملح، وذلك بوضع الراسب المغسول في جهاز عد النشاط الإشعاعي. وهذه التقنية الحساسة والمفيدة تكون مقياسا لقدرة المصل المضاد على الارتباط مع الأنتيچين.

ويعتمد المستوى الثاني الذي يمكن عنده الكشف عن ارتباط الأنتيچين - الجسم المضاد على تكشف، بعد الاتحاد الابتدائي، لتغيرات معينة في الحالة الفيزيقية للمعقد، مؤديا إلى ترسيب أو تلزن agglutination المكونات أو، بديلا، إلى تنشيط في مكونات - غير الجسم المضاد مثل مكمل المصل serum complement أو الهستامين من الخلايا الحلمية. وتحدث التفاعلات من هذا النوع لاحقة للاتحاد الابتدائي، ويطلق عليها **الظواهر الثانوية secondary phenomena** وتتعلق هذه المناقشة بالأساسيات الخاصة ببعض هذه الظواهر الثانوية، التي هي شائعة الاستعمال.

التأثيرات الثانوية: التفسير والتطبيقات

Secondary effects, interpretation and application

من قبل اعتبار هذه التفاعلات مفردة، فإنه من المهم أن نكون حذرين من الصعوبات في تفسير مثل هذه الاختبارات. وتكون بداية وتكشف الظواهر الثانوية سلسلة معقدة من الأحداث، متضمنة العديد من المتباينات مثل نوع الجسم المضاد

المشارك، والكميات النسبية للجسم المضاد والأنتيچين، وخصائص جزيء الأنتيچين ووجود إلكتروليتات electrolytes والمواد المثبطة والمكونات غير الثابتة.

وبالرغم من هذه الصعوبات المعوقة formidable، فإن الاستخدام الواسع ولفترة طويلة للظواهر الثانوية، مثل الترسيب precipitation والتلزن agglutination وتثبيت المكمل complement fixation فإن لها دورا مهما تؤديه كوسائل في تشخيص المرض، وفي التعرف إلى الكائنات الدقيقة.

ويمكن للظواهر الثانوية أن تحدث العديد من التغيرات، التي تسهل ملاحظتها عندما تجرى في المعمل in vitro. وتستخدم هذه في الاختبارات لبيان وجود الجسم المضاد في أمصال المرضى، الذين يعانون من مرض معد أو في إنتاج جسم مضاد كاستجابة لأنتيچينات الخلية كما قد، يحدث بعد نقل الدم غير المتطابق incompatible، أو زرع الأنسجة، أو في حالات المناعة الذاتية.

كما يمكن أيضا استخدام تفاعلات من هذا النوع، للتعرف إلى الأنتيچينات في الأنسجة، أو في سوائل الجسم، على سبيل المثال، يمكن الاستفادة منها لتنويع مجموعات الدم blood grouping أو تنويع الأنسجة tissue typing أو في التعرف إلى الكائنات الدقيقة.

ويعد تفاعل **الترسيب precipitation** من بين أهم هذه الاختبارات، التي تحدث بين جزيئات الجسم المضاد والأنتيچين في الشكل الذائب؛ **والتلزن agglutination** والذي فيه ترتبط معًا الأجسام المضادة، الموجهة ضد أنتيچينات السطح للمواد الحبيبية particulate مثل الكائنات الدقيقة، أو خلايا الدم، في تكتلات clumps أو تجمعات aggregates كبيرة؛ **وتثبيت المكمل complement fixation** الذي تقوم فيه جزيئات الجسم المضاد، بعد التفاعل مع الأنتيچين بتنشيط مكونات الدم المعقدة التي تصنع مكمل المصل.

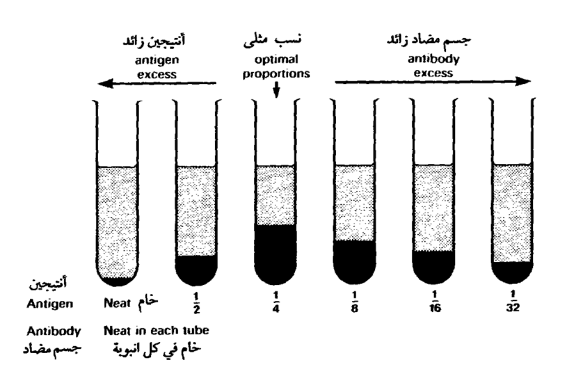
وبالإضافة إلى تلك الاختبارات المصلية، التي تستخدم على نطاق واسع، فإن عددا آخر من تأثيرات تفاعل الأنتيچين والجسم المضاد، تكون ذات أهمية طبية. وتشمل هذه اختبارات **التعادل Neutralization** والتي تستخدم كمثال في التعرف على الفيروس وكذلك اختبارات **التثبيت immobilization** مع البكتريا والأوليات **واختبارات الجلد**

skin tests في الجسم المضاد المسبب للحساسية reaginic antibody في حالات فرط الحساسية anaphylactic.

الترسيب Precipitation

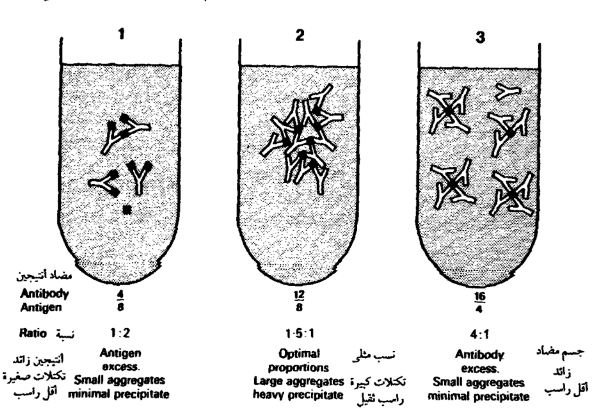
النسب المثلى Optimal Proportions

نتيجة لتفاعل الجسم المضاد والأنتيچين في المحلول، فإن معقدات كل من نوعي الجزيئين، سوف تتكون، وقد يحدث الترسيب اعتمادًا على التركيز النسبي للمتفاعلين. فإذا رتبت مجموعة من الأنابيب (الشكل رقم ١ , ١٠)، كل واحدة تحتوي على كمية ثابتة من المصل المضاد، ثم أضيفت كميات متناقصة من الأنتيچين إلى الأنابيب في الصف، فسوف تبدأ عتامة haziness في الظهور في الأنابيب متزايدة تدريجيا لتصبح **تجمعات** aggregates أو **ترسيبات** precipitates واضحة الرؤية. وسوف ترى كمية الراسب في تزايد على طول الصف، لتصل أقصاها، ثم بعد ذلك تتناقص مع انخفاض تركيز



شكل رقم (١ , ١٠).

الأنتيچين. وتحتوي الأنابيب التي يظهر فيها أغلب الترسيب على **النسب المثلى optimal proportions** من الأنتيچين والجسم المضاد اللازمين للترسيب. ويتباين تكوين الراسب مع النسب الأصلية من الجسم المضاد والأنتيچين؛ فإذا كان الأنتيچين في وفرة، فسوف يحتوي الراسب على قدر أكبر نسبيا من هذا المكون، وكذلك أيضا كثير من الجسم المضاد، إذا كان موجودا في وفرة. وكما يشاهد من الشكل رقم (٢ , ١٠)، يظهر على جانب وفرة الأنتيچين من ناحية النسب المثلى راسب أقل. ويعود هذا إلى عدم قدرة معقدات الأنتيچين – الجسم المضاد في أن ترتبط بغيرها من المعقدات، ومن ثم تصنع تجمعات كبيرة، أو شبكة lattice التي سوف تظهر كراسب مرئي (أنبوب ١ الشكل رقم ٢ , ١٠). ويمكن أن تتكون التجمعات الكبيرة من الجسم المضاد، والأنتيچين أفضل تحت ظروف النسب المثلى، حيث تكون نسب الجسم المضاد والأنتيچين هي تلك،



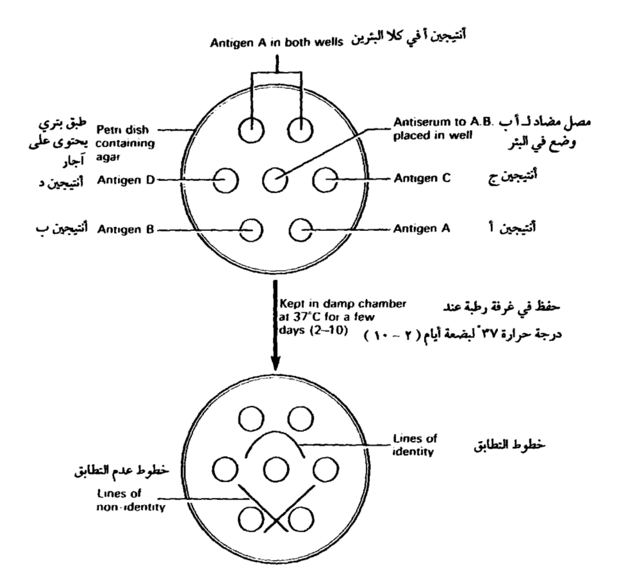
شكل رقم (٢ , ١٠).

التي تكون بعد الارتباط المبدئي بين الجزيئات، الأماكن الحرة لارتباط الأنتيچينو المجموعات المحددة للأنتيچين، حيث لاتزال تمكن المعقدات من أن ترتبط معا في تكوين شبكي كبير (كما هو في أنبوب ٢ من الشكل رقم ٢ , ١٠). وفي وفرة من الجسم المضاد، تؤخذ بسرعة كل المحددات الحرة لجزيء الأنتيچين بواسطة الجسم المضاد، ومن ثم، فإنه يحدث ربط ضئيل جدا بين المعقدات (كما في أنبوب ٣ من الشكل رقم ٢ , ١٠).

التطبيقات Applications

إن اختبار الترسيب precipitin test يمكن أن يجرى بطريقة كمية، بواسطة تقدير محتوى البروتين في الراسب عند النسب المثلى. ويستخدم الاختبار الكمي على نطاق واسع جدا، وهو ذو قيمة مهمة في الكشف عن الأنتيچينات وتعريفها، وله تطبيقات في تنويع البكتيريا السبحية streptococci أو بكتيريا الالتهاب الرئوى الكروية pneumococci. ويجرى ذلك بوضع مستخلص من الكائن فوق المصل المضاد. وبعد فترة قصيرة، تتكون حلقة عند السطح البيني interface(وهذا مايسمى اختبار الحلقة ring test). وتستخدم أيضا هذه التقنية في دراسات الطب الشرعي forensic وفي الكشف عن غش adulteration المواد الغذائية. وفي تحوير للاختبار، الذي يسمح فيه بتكوين الراسب **في هلام الأجار چل agar gel** الذي يستخدم على نطاق واسع جدا، للكشف عن وجود الجسم المضاد، أو الأنتيچين في تحضيرات مجهولة، كما أنه ذو قيمة في بيان هوية الأنتيچينات المختلفة (الشكل رقم ٣ , ١٠). ويتكون متدرج تركيز في الهلام، حيث يتناقص تركيز المادة كلما انتشرت الجزيئات بعيدا عن العين (البئر) الذي وضعت فيه. وتتكون **خطوط الترسيب precipitin bands** في الهلام في الموضع الذي تصل فيه تركيزات الأنتيجين، والجسم المضاد إلى نسب مثالية بعد الانتشار.

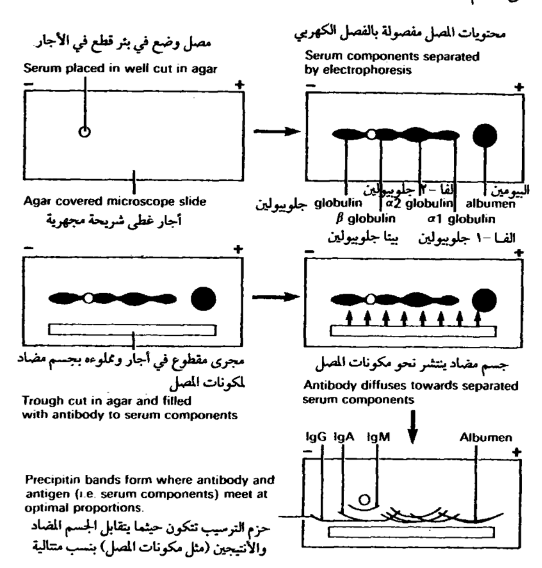
وعندما توجد أعداد كبيرة من الأنتيچينات المختلفة في المحلول، فإنه من الصعب أن تفصل خطوط الترسيب لأي من تفاعلات الأنتيچين – الجسم المضاد بواسطة طريقة الانتشار في الهلام البسيطة التي تم وصفها. وفي موقف كهذا، فإن تحويراً لهذه الطريقة يمكن أن يستخدم للتعرف إلى المكونات الفردية. ويفيد هذا التحوير بصفة خاصة في



شكل رقم (٣, ١٠). اختبار الانتشار المناعي أو الانتشار في الهلام. تقطع العيون (الآبار) في الآجار في طبق بتري. توضع محاليل المصل المضاد والأنتيچين مقابل بعضها بعضاً في كل العيون (الآبار) وبعد السماح ببضعة أيام لكي يحدث الانتشار، سوف تتكون خطوط الترسيب، حيث يتقابل الجسم المضاد مع الأنتيچين في نسب ملائمة (نسب مثلى). لاتحدث تفاعلات بين الأنتيچينات جـ و د حيث إن المصل المضاد في العين (البئر) المركزي يحتوى على أجسام مضادة لأنتيچينات أ و ب فقط. وتمكن خطوط التطابق، كما تكونت بين عيون (آبار) أ هذه التقنية من أن تستخدم في التعرف إلى الأنتيچينات غير المعروفة.

تحليل نظام متعدد المكونات مثل المصل. إذ تفصل أولا مكونات مصل الفرد بواسطة الحمل الكهربى electrophoresis في هلام الآجار ويسمح لمصل مضاد، معد

ضد المصل، بأن ينتشر نحو المكونات المفصولة، مما ينتج عنه تكوين خطوط ترسيب (الشكل رقم ٤ , ١٠). وتعرف هذه الطريقة باسم **الحمل الكهربي المناعي**



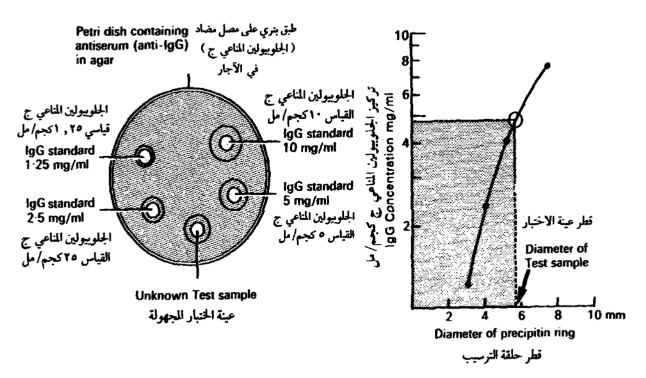
شكل رقم (٤ , ١٠). الحمل الكهربي المناعي immunoelectrophoresis. يوضع الأنتيجين، على سبيل المثال، في عين (بئر) صغيرة محفورة في طبقة من الأجار على شريحة مجهرية. ويطبق تيار كهربي مباشر، فتحدث هجرة تفاضلية لمكونات المصل. (عادة لاتكون مرئية في الآجار وسوف تظهر فقط إذا صبغت بصبغ مناسب.) وبعد ساعة من الحمل الكهربي أو نحو ذلك، تقطع مجرى trough طولية في الآجار ويوضع مصل مضاد ضد الأنتيجين المحمول كهربيا في المجرى. وينتشر المكونان كل نحو الآخر ويكونان خطوط ترسيب. ويمكن أن ترى هذه أكثر وضوحا بصبغة للبروتين. وتعد هذه تقنية تحليلية قوية جدا، ويمكن أن تظهر حتى ٣٠ مكونا مختلفا في مصل الإنسان مقارنة بأربعة أو ٥ بواسطة الحمل الكهربي.

immunoelectrophoresis، التي تكون ذات قيمة بالذات في توضيح وجود مكونات جلوبيولينية شاذة في مصل مرضى السرطان النخاعي والشذوذات الأخرى في مصل البروتين.

ويعد اختبار الانتشار المناعي الدقيق microimmunodiffusion الذي تقطع فيه العيون (الآبار) في طبقة الأجار على شريحة مجهرية تحويراً ملائما من طريقة طبق الآجار. وقد استخدمت هذه الطريقة للكشف عن **أنتيچين الالتهاب الكبدي-ب** **hepatitis B antigen** البشري الذي يكون مصاحبا مع مصل الالتهاب الكبدي، على الرغم من أن المعايرة المناعية الإشعاعية (انظر أدناه) متاحة الآن. إن غربلة screening منتجات الدم بهذه التقنية مع استخدام أمصال مضادة نوعية معدة في الحيوانات، من المرجح لها أن تصبح اختبارا معمليا مهما في منع التفجرات الوبائية outbreaks للالتهاب الكبدي المصلي serum hepatitis.

فبدلاً من أن يوضع الجسم المضاد والأنتيچين في عيون (آبار) منفصلة، ثم السماح لهما بأن ينتشرا نحو بعضهما بعضًا، يمكن أن يوضع الجسم المضاد ضمن الآجار ويوضع الأنتيچين في عيون (الآبار). وتعرف هذه التقنية بـ **الانتشار المناعي الشعاعي الأحادي** **Single radial immunodiffusion**، الذي يعتمد على انتشار الأنتيچين من العين (البئر) إلى أن يصل إلى نقطة، حيث يكون التركيز فيها مثاليا لحدوث الترسيب. وبالقرب من عين (بئر) الأنتيچين سيكون تركيز الأنتيچين عاليا، على الرغم من أن الأنتيچين سوف يرتبط مع الجسم المضاد في الآجار، إلا أن المعقدات سوف تكون غير قادرة على تكوين التركيب الشبكي الضروري، لحدوث الترسيب (الشكل رقم ٢ , ١٠) وسوف تبقى كمعقدات ذائبة. وسوف يظهر خط الترسيب الذي يتكون عند النسب المثلى للأنتيچين، والجسم المضاد كحلقة حول عين (بئر) الأنتيچين. وسوف تعتمد المسافة التي تكونها الحلقة من بئر (عين) الأنتيچين على تركيز الأنتيجين في البئر. وبالخبرة يقاس **قطر** **diameter** الحلقة حول بئر محتويا على تركيز مجهول من الأنتيچين، ويقارن هذا مع قطر حلقة متكونة من تركيزات معلومة من الأنتيچين، وبذا يمكن تقدير تركيز الأنتيچين في تحضير غير معلوم.

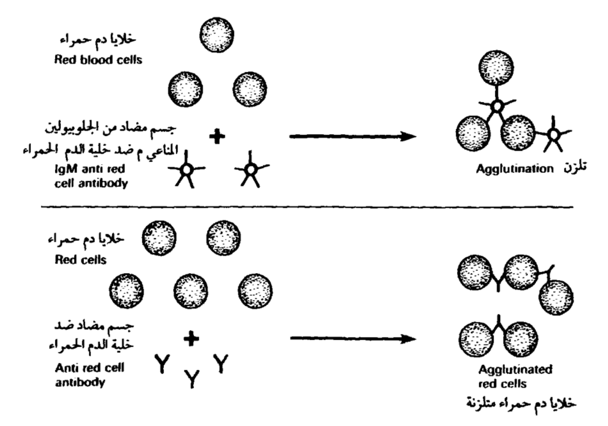
وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع في تقدير كمية مختلف أقسام الجلوبيولينات المناعية، في عينات مصل الإنسان. ويوضع أي مصل مضاد ضد قسم معين من الجلوبيولينات المناعية (مثل: الجلوبيولين المناعي ج IgG) في الآجار وتوضع عينة المصل المراد اختباره في العين (البئر). ويقارن قطر خط الترسيب، الذي يتكون بعد التحضين بالنسبة لقطر يتم الحصول عليه من تحضير الجلوبيولين المناعي ج القياسية معلومة التركيز. ويمكن أن ترسم بيانيا plotted graphically أقطار الحلقات **القياسية** **standard** من تحضيرات الجلوبيولين المناعي ج (مثل: ثلاث أو أربع تخفيفات من تركيز معلوم) ضد تركيز الجلوبيولين ج ويمكن قراءة القطر الناتج من عينة مجهولة ضد التركيز، على هذا الرسم البياني المرجعي reference (الشكل رقم ٥، ١٠).



شكل رقم (٥، ١٠). رسم بياني للانتشار المناعي الشعاعي الأحادي المعمول في طبق، مع مصل مضاد مضاف داخل الآجار وتخفيفات من الأنتيچين والعينات الموضوعة في العيون (الآبار). وقد رسم الرسم البياني المرجعي باستخدام ثلاث تركيزات مختلفة من الأنتيچين القياسي مبينا قطر حلقة الترسيب الناتجة، مع كل تركيز (•). ويمكن الرسم البياني للعينة المجهولة (O) من تحديد تركيز الأنتيچين الموجود بها.

التلزن Agglutination

وفي هذا التفاعل يكون الأنتيچين جزءاً من سطح بعض المواد الحبيبية، مثل خلية الدم الحمراء، أو بكتيرة، أو ربما دقيقة غير عضوية (مثل: خرز بولي ستيرين (polystyrene latex) يكون قد غطي بالأنتيچين. ويرتبط الجسم المضاد المضاف إلى معلق مثل هذه الدقائق، مع أنتيچينات السطح، ويربطها معا، ليكون تجمعات مرئية أو **تلزنات** agglutinates (الشكل رقم ٦ , ١٠). ويجهز اختبار التلزن في أبسط أشكاله في أنابيب اختبار مستديرة القاع، أو في أطباق بيرسبكس perspex plates ذات عيون (آبار) مستديرة القاع، وتجهز تخفيفات متضاعفة doubling dilutions من المصل المضاد، وتوضع في أنابيب (الخام ثم ١ : ٢ و ١ : ٤ و ١ : ٨ و . . الخ) بعدئذ يضاف الأنتيچين الحبيبي Particulate، وبعد التحضين عند ٣٧°م يرى التلزن في قاع الأنابيب. وآخر أنبوب يبين تلزنا واضحا، يعتبر نقطة النهاية the end point في الاختبار. ويعرف مقلوب reciprocal تخفيف المصل المضاد، عند نقطة النهاية، بما يعرف **بعيار titer** المصل المضاد،



شكل رقم (٦ , ١٠). تفاعل التلزن. يكون جزيء الجلوبيولين المناعي م (IgM)، الذي يحتوي على خمسة مواقع، لربط الأنتيچين على الأقل، فعالا بصفة خاصة في عمل التلزن.

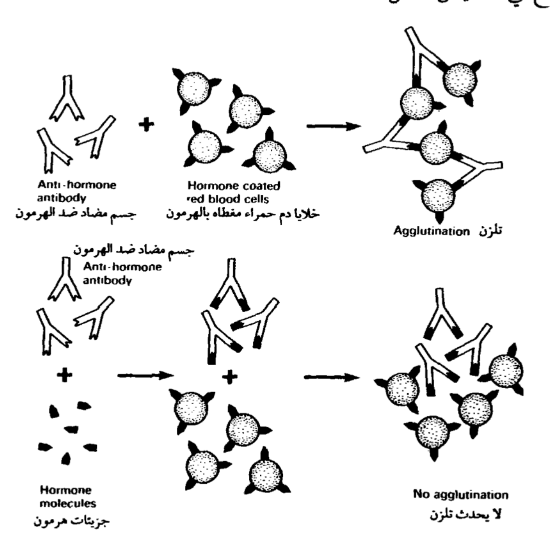
الذي هو عبارة عن قياس عدد وحدات الجسم المضاد بالنسبة لوحدة حجم المصل، بمعنى: إذا كانت نقطة النهاية تحدث عند تخفيف ١/ ٢٥٦ من المصل المضاد، وإذا كان الاختبار قد أجري على حجوم قدرها ١ مل، فإن عيار المصل يكون ٢٥٦ وحدة في كل مل من المصل.

إحدى الصعوبات العملية المهمة في اختبارات التلزن، هو حدوث تثبيط للتلزن أحيانا في الأنابيب الأولى، من سلسلة تخفيفات المصل المضاد، ويحدث التلزن فقط في تلك الأنابيب المحتوية على تخفيفات أعلى من المصل المضاد. ويعـــــرف هذا **بظاهرة منطقة الطليعة prozone phenomenon**، التي من المحتمل، جزئيا، أن تكون راجعة إلى مؤثرات التثبيت stabilizing effects لتركيز البروتين العالى على الدقائق. ويزيد البروتين المغطى للدقائق، من شحنتها الكلية، وبذا يزيد من التنافر الكهروستاتيكي electrostatic repulsion بين الدقائق الفردية، وبذا يعارض جهود جزيئات الجسم المضاد لتربيط الدقائق معا. ومع ذلك، فبمجرد أن يختزل تركيز البروتين، بواسطة تخفيف جزيئات الجسم المضاد، فإنه عندئذ يمكن أن يبذل تأثير التجميع ويحدث التلزن. وقد اتضح أن تفاعل التلزن، يتطلب وجود إلكتروليتات electrolytes في الوسط المعلق، لهذا فإنه يؤدي عادة لهذا السبب عند تركيز الملح الفسيولوجي.

التطبيقات Applications

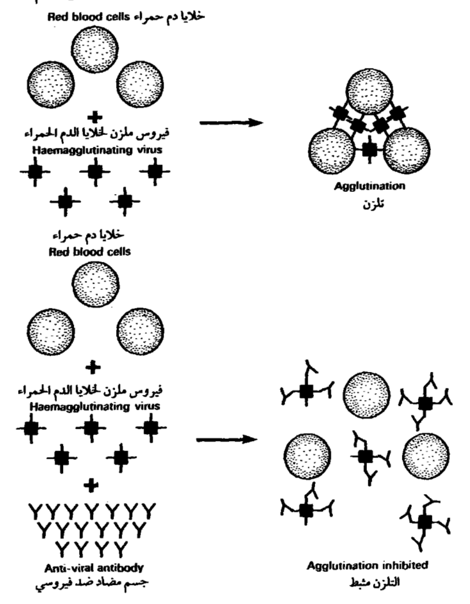
إن أحد التطبيقات التقليدية لاختبار التلزن في البكتيريولوجي التشخيصي، هو **اختبار ڤيدال Widal test** المستخدم لبيان وجود أجسام مضادة للسالمونيللات salmonellae في عينات المصل المأخوذة من الحالات المشتبهة في حمى الأمعاء enteric fever. ويعد التلزن اختبارا أساسيا يستخدم في تحديد مجموعات الدم blood grouping، إذ تحدد مجموعة خلايا الدم الحمراء أ و ب، أو صفر تحت الاختبار، عن طريق تحديد التلزن مع مصل مضاد نوعي specific antiserum – فمصل مضادة أ – على سبيل المثال، سوف تلزن خلايا أ وليست خلايا ب أو صفر. ويمكن أن تغطى الخلايا الحمراء والدقائق الخاملة، مثل خرز بولى ستيرين بمختلف الأنتيچينات، وتستخدم الدقائق المغطاة بطريقة

مناسبة في متباين من الاختبارات التشخيصية، مثل اختبارات الجسم المضاد للغدة الدرقية thyroid antibody باستخدام خلايا، أو دقائق الخرز المغطاة بالجلوبيولين الدرقى ثيروجلوبيولين thyroglobulin. وتستخدم خلايا الدم الحمراء المغطاة أو الدقائق الخاملة المغطاة، بالهرمون في طرق عديدة لمعايرة assay الهرمون التي تستند إلى تثبيط التلزن المستحث بالجسم المضاد للدقائق المغطاه بالهرمون، بواسطة الهرمون المضاف في العينة تحت الاختبار (الشكل رقم ٧, ١٠). وتستخدم اختبارات من هذا النوع على نطاق واسع في تشخيص الحمل pregnancy.



شكل رقم (٧, ١٠). أساس معايرة الهرمون بواسطة تثبيط التلزن agglutination inhibtion. تكون خلايا الدم الحمراء المغطاة بالهرمون قابلة للتلزن بواسطة الجسم المضاد ضد الهرمون. إن إضافة المصل المضاد لعينة الاختبار المحتوية على هرمون حر سوف تقفل مواقع الارتباط بالأنتيجين وتمنع التلزن. ويمكن أن يؤدي الاختبار كميا بواسطة مقارنة نشاط تحضير قياسي من الهرمون مع عينة الاختبار.

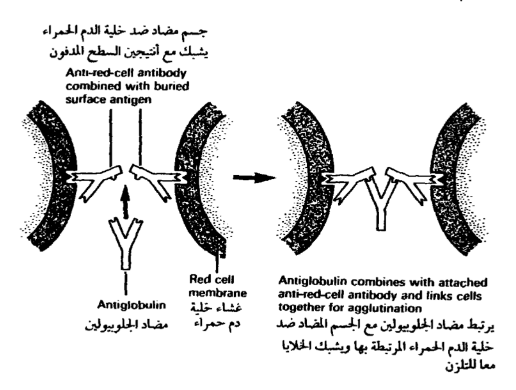
ولفيروسات معينة، مثل الفيروسات المخاطية myxoviruses المسببة للإنفلونزا influenza والغدة النكفية mumps، خاصية تلزن خلايا الدم الحمراء (التلزن الدموي haemagglutination). ويستخدم **تثبيط التلزن الدموي inhibition of haemagglutination** بواسطة الجسم المضاد الموجود بمصل المريض، على نطاق واسع، كطريقة تشخيصية. وبذا يكشف عن وجود جسم مضاد في مصل المريض، وذلك بقدرته على أن يربط دقائق الفيروس، ويمنعها من أن تحدث تلزنا دمويا للخلايا الحمراء (الشكل رقم ٨, ١٠).



شكل رقم (٨, ١٠). اختبار تثبيط التلزن الدموي للفيروس. يتم تلزن خلايا الدم الحمراء بواسطة فيروسات مختلفة (انظر المتن). ويمكن أن يثبط هذا بواسطة خلط الفيروس مع جسم مضاد ضد الفيروس كما هو موضح بالشكل. ويمكن أن يقنن الاختبار كميا quantitated وذلك بواسطة عمل سلسلة تخفيفات من الفيروس لوحده ولخليط الفيروس- الجسم المضاد.

وتوجد في بعض الأحيان الأجسام المضادة م (IgM) القادرة على تلزين خلايا الدم الحمراء للإنسان (متضمنة تلك الخاصة بالفرد المنتج للجسم المضاد) مابين درجة صفر مئوية ودرجة ٤ْم في أمراض معينة للإنسان، تشتمل على الالتهاب الرئوي الابتدائي غير التقليدي primary atypical pneumonia والملاريا والمرض التريبانوسومي وفقر الدم التحللي المكتسب acquired haemolytic anaemia .

وقد لاينتج عن وجود جلوبيولين الجسم المضاد على سطح الخلية الحمراء تلزن مباشر للخلايا، على سبيل المثال: أطفال الأمهات السالبات لعامل ريزاس Rh- negative وفي فقر الدم التحللي المكتسب. ومن الممكن، مع ذلك، أن نبين أن خلايا الدم تكون مغطاة بالجسم المضاد، وذلك بواسطة استخدام المصل **المضاد للجلوبيولين antiglobulin** (المنتج في الأرنب وذلك بحقن جلوبيولين الإنسان) الذي سوف يسبب التلزن للخلايا (الشكل رقم ٩ , ١٠). وهذا هو أساس اختبار كومبس Coombs Test الذي يستخدم



شكل رقم (٩ , ١٠). اختبار كومبس Coombs للتلزن. لايستطيع الجسم المضاد لخلية الدم الحمراء، ربما بسبب أنه موجه ضد أنتيجين عميق في غشاء الخلية، أن يربط خليتي دم حمراء معا للتلزن. إن إضافة مصل مضاد للجلوبيولين antiglobulin serum يحدث التلزن بربط الجلوبيولينين المناعيين المتصلين معا الواحد بالآخر.

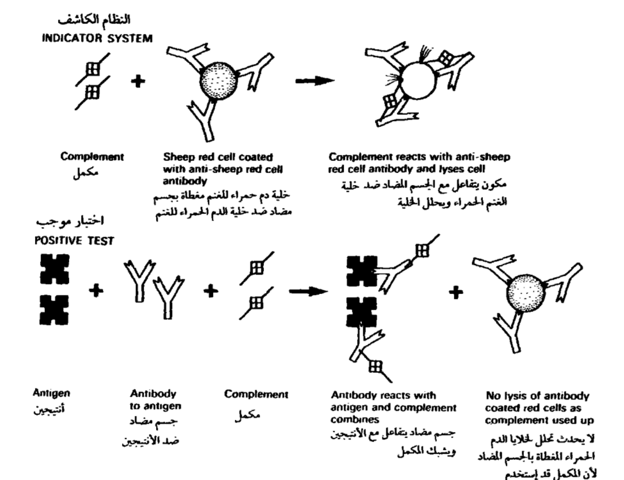
على نطاق واسع جدا كطريقة مصلية . وتعتمد اختبارات التخثر coagulation على وجود بروتين-أ (protein A) علـى ستافيلوكوكـاس أوريـاس *Staph. aureus* (سلالـة كوان رقم-١ Cowan strain) التي ترتبط بمنطقة القطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولين المناعي - ج تاركة مواقع الارتباط بالجسم المضاد Fab حرة . ويمكن استخدام ستافيلوكوكساي staphylococci التي يكون معها جسم مضاد نوعي متصلا بهذه الطريقة في الكشف، عن البكتيريا في المصل، أو البول، أو العوامل الميكروبية الموجودة في مثل هذه السوائل . ويشير تكتل ستافيلوكوكساي إلى أن الاختبار موجب .

تثبيت المكمل Complement Fixation

إن حقيقة إن الجسم المضاد، بمجرد أن يتحد مع الأنتيچين، يكون قادرا على تنشيط نظام المكمل، يمكن أن تستخدم كطريقة لبيان وجود جسم مضاد معين في المصل، بمعنى الجسم المضاد **وازرمان Wassermann** في مرض الزهري syphilis، أو للتعرف على أي أنتيچين مثل الڤيروس .

وسوف يتفاعل المكمل الخاص بأغلب الأنواع، مع الجسم المضاد المشتق من الأنواع الأخرى، ويعتبر مصل خنزير - غينيا guinea- pig مصدرا عاما للمكمل المستخدم معمليا .

ومع معظم تفاعلات نظام المكمل، مع معقد الأنتيچين/ الجسم المضاد، فإنه بحد ذاته لايكون تفاعلا مرئيا، ومن الضروري أن يستخدم نظام كاشف indicator system مكون من خلايا الدم الحمراء، للغنم المغطاة بالجسم المضاد ضد خلايا الدم الحمراء للغنم anti - sheep red cell antibody . وفي الاختبار يخلط أولا الجسم المضاد والمكمل والأنتيچين معا، وبعد فترة من التحضين يضاف النظام الكاشف، وهو خلايا الدم الحمراء للغنم المغطاة بالجسم المضاد antibody - coated sheep cells . ومع ذلك، فإن المكمل سوف يكون قد استخدم أثناء طور التحضين، بواسطة المعقد الأصلي للجسم المضاد/ الأنتيچين وسوف لايكون متاحًا ليحلل خلية الدم الحمراء . وبذا، يكون اختبار تثبيت المكمل **الموجب positive** مبينا بواسطة **غياب التحلل absence of lysis** لخلايا الدم الحمراء، على حين أن الاختبار السالب، في وجود المكمل غير المستعمل، يكون مبينا بواسطة تحلل خلايا الدم الحمراء، (الشكل رقم ١٠ , ١٠) .



شكل رقم (١٠ , ١٠). اختبار تثبيت المكمل. يتحلل عادة النظام الكاشف (خلايا الدم الحمراء للغنم المغطاة بالجسم المضاد ضد خلايا الدم الحمراء للغنم) في وجود المكمل (مصل خنزير غينيا طازج) - لأعلى. وإذا ثبت أولا نظام آخر للجسم المضاد/ الأنتيچين مع المكمل، فإن المكمل لن يكون متاحا بعد ليحلل النظام الكاشف - لأسفل.

التطبيقات Applications

إن اختبار تثبيت المكمل التقليدي، هو تفاعل وازرمان المستخدم في تشخيص الزهري. ويتكون نظام الاختبار من أنتيچين وازرمان Wassermann antigen المخلوط، مع تخفيفات من مصل المريض في وجود المكمل المستخلص من خنزير غينيا. وبعد أن يكون قد أخذ مصل المريض والأنتيجين وقتا للتفاعل، ليأخذ الكمية المحدودة من المكمل المتاح في النظام، يضاف النظام الكاشف ليبين ما إذا كان المكمل مازال موجودًا حرًا أم لا. ويجب تضمين التجارب الضابطة controls للتأكد من أن واحدًا من الكواشف

لايعمل مضادا للمكمل anticomplement (أي يكون له القدرة على أخذ المكمل بطريقة غير نوعية لما يحدث، على سبيل المثال مع المصل الملوث) وتختبر الأمصال الموجبة والضابطة معا على التوازي. وتستخدم اختبارات تثبيت المكمل روتينيا، للكشف عن الڤيروسات في المزارع النسيجية، التي تكون قد حقنت بعينات من الدم أو سوائل الأنسجة من أناس يحتمل أن لديهم إصابات ڤيروسية.

تفاعلات الأنتيچين - الجسم المضاد (باستخدام العلامات الوميضة)

Antigen - antibody Reactions Using Fluorescent Labels

إن التحديد الدقيق لأنتيچينات النسيج أو لأنتيچينات الكائنات المعدية في الجسم، أو الجسم المضاد ضد النسيج، أو لمعقدات الأنتيچين/ الجسم المضاد، قد تم التوصل إليها عن طريق تقديم استخدام البروتينات المرقمة بالفلوروكروم fluorochrome labelled بواسطة كوونز وكابلان Coons and Kaplan في عام ١٩٥٠. وقد استخدم ادمصاص ضوء الأشعة فوق البنفسجية مابين. ٢٩ إلى ٤٩٥ نانوميترا بواسطة الفلوريسين fluorescein وانبعاثها emission لضوء أخضر أطول في موجاته الطولية (٥٢٥ نانوميترا)في رؤية visualize البروتين المرقم بهذه الصبغة. وهذه التقنية أكثر حساسية من تقنيات الترسيب، أو تثبيت المكمل، ويمكن الكشف عن معقبات tracers البروتين الوميضة fluorescent عند تركيز حتى ١ ميكروجرام لكل مل من سائل الجسم.

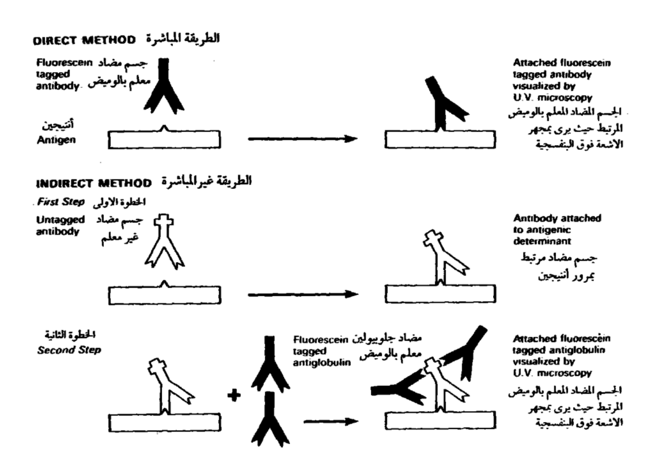
التطبيقات Applications

إن بعض الاستخدامات التي وضعت لها هذه التقنية، تشمل تحديد localization موضع أصل مكونات بروتين المصل المتباينة، على سبيل المثال، إنتاج الجلوبيولين المناعي بواسطة خلايا بلازما والخلايا الليمفية الأخرى. إن بيان وتحديد الموضع في الأنسجة لجلوبيولين الجسم المضاد، في متباين من حالات المناعة الذاتية قد تم استعراضه، متضمنا جسما مضادا ضد نووي antinuclear في مصل المرضى بالذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus والأجسام المضادة للغدة الدرقية في مصل مرضى بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis. وفي الحقل التشخيصي، يمكن بيان معظم

الكائنات الممرضة للإنسان، بواسطة الوميض المناعي immunofluorescence وأن تشخيصا مبدئيا tentative يمكن أن يعمل أكثر سرعة عما هو بالزراعة . ويمكن أن تستخدم الطريقة الوميضة في الوقت الحالي، لتدعم بدلا من أن تحل مكان الطرق التقليدية .

وتوجد طريقتان أساسيتان في الاستخدام، الطريقة المباشرة، والطريقة غير المباشرة (الشكل رقم ١١ , ١٠) . وتتكون **الطريقة المباشرة direct method** من إحضار الأجسام المضادة المرقمة بالفلوريسين وتوضع على اتصال، مع أنتيچينات مثبتة على شريحة (بمعنى : في شكل قطاع من نسيج أو مسحة (غشاء) smear من كائن) والسماح لهما بالتفاعل، ثم غسيل الزائد من الجسم المضاد، ثم الفحص تحت مجهر مزود بضوء أشعة بنفسجية . ويمكن أن يرى موقع اتخاد الجسم المضاد المرقم، مع أنتيچينه بواسطة مساحة الوميض الأخضر التفاحي التي ترى على الشريحة . ويمكن استخدام **الطريقة غير المباشرة indirect method** في كل من الكشف عن الأجسام المضادة النوعية في الأمصال، أو في سوائل الجسم الأخرى، وأيضا في التعرف إلى الأنتيچينات . وتختلف هذه الطريقة عن الطريقة المباشرة في استخدام مصل مضاد غير معلم يطبق layered على الأول، بنفس الطريقة التي وصفت أعلاه . وما إذا كان هذا المصل المضاد قد تفاعل أو لم يتفاعل مع المادة الموضوعة على الشريحة، بواسطة **المصل المضاد للجلوبيولين antiglobulin serum** المرقم بالوميض والنوعي ضد الجلوبيولين الخاص بالمصل المطبق أولا . ويمكن أن يستخدم مثل هذا المصل المضاد للجلوبيولين، للكشف عن الجسم المضاد للجلوبيولين في أمصال ضد مجموعة متباينة من الأنتيچينات المختلفة، التي تعطى ميزة واضحة فوق الاختبار المباشر، وهي أيضا أكثر حساسية .

وتم تطوير أنواع أخرى من اختبار الجسم المضاد على نفس الأساسيات، مثل الطرق الوميضة . ويمكن أن يربط بسهولة إنزيم فوق أكسيد فجل الحصان horseradish peroxidase وإنزيمات أخرى بسهولة بجسم مضاد، تاركة الجسم المضاد، لايزال قادرا على الارتباط مع أنتيچينه . وبعد أن يكون قد حدث هذا (بمعنى : في مقطع نسيج مغطى بالجسم المضاد المرقم بإنزيم فوق أكسيد، ثم يغسل بعد ذلك) فإن موقع تحديد الجسم المضاد، يمكن أن يرى بواسطة استخدام الإنزيمات، لتتكشف إلى منتج ملون .



شكل رقم (١١ , ١٠). تقنية الجسم المضاد الوميض - الطرق المباشرة وغير المباشرة. ويمكن أن ترى الطريقة غير المباشرة بحساسية أكثر مرتين أو أكثر - ويمكن ربط جزيئات مضادة الجلوبيولين المرقمة بالوميض fluorescein tagged antiglobulin **لكل جزيء جلوبيولين مناعى مرتبط مع أنتيجينه.**

كما استخدم أيضا الفيريتين ferritin (صبغـــة دم كثيفة الإلكترون) معشوقا conjugated مع الجسم المضاد في دراسات المجهر الإلكتروني ليوضح تحديد أنتيچينات الخلية.

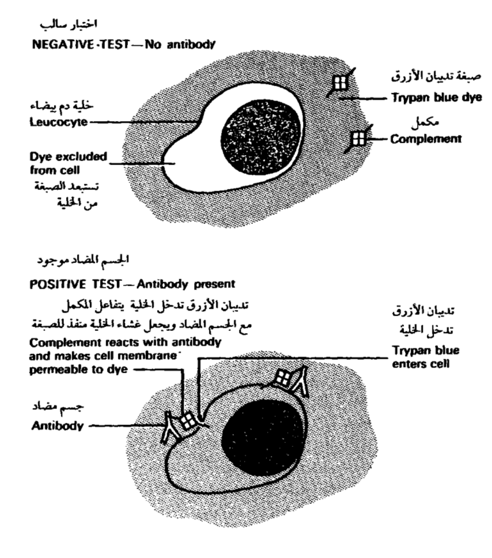
الاختبارات سامة الخلايا Cytotoxic Tests

تستخدم اختبارات هذا النوع بالمشاركة مع تلزن خلايا الدم الحمراء، لدراسة نظم أنتيچين التوافق النسيجي في تنويع الأنسجة tissue typing.

ويتكون الاختبار السام للخلايا أساسا، لتحديد ما إذا كانت تتغير **نفاذية**

permeability الخلايا بعد تحضينها مع الجسم المضاد والمكمل أم لا (الشكل رقم ١٢ , ١٠). وسوف ينشط الجسم المضاد السام للخلايا، بعد ارتباطـــــه مع الخلية الهدف، مكونات المكمـــــل، ويسبب تغيرات فـــي نفاذية غشاء الخلية.

ويمكن أن تؤثر تغيرات النفاذية في قدرة الخلية على استبعاد exclude صبغة مثل تريبان الأزرق trypan blue التي سوف تخترق الخلية و يمكن أن ترى بالفحص المجهري البسيط.



شكل رقم (١٢ , ١٠) اختبار تسمم الخلايا.

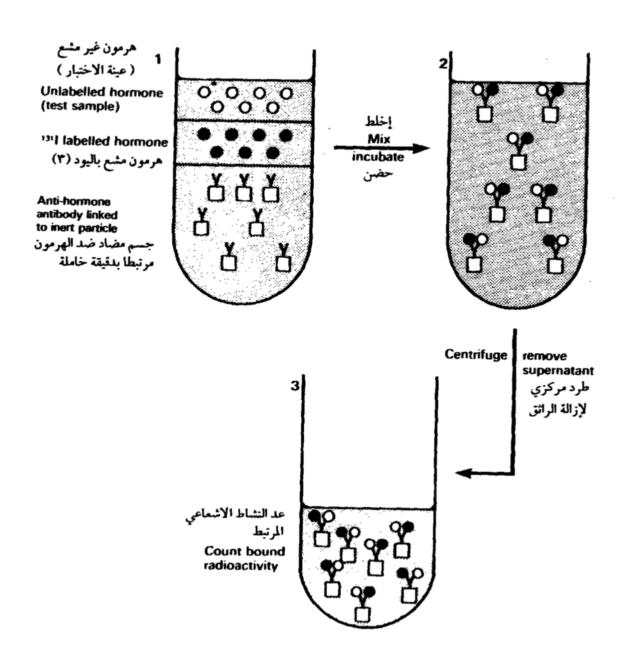
وعلى الرغم من أن الاختبار قابل للتطبيق، لمدى واسع من الخلايا ذات النواة، والاختبار الذي لابد منه بشأن خلايا الدم البيضاء، إلا أنه أقل حساسية نوعا ما عن اختبارات التلزن الدموي لخلايا الدم الحمراء، وأكثر تعبا في أدائه.

طرق الإشعاع المناعي Radlioimmunoassay Methods

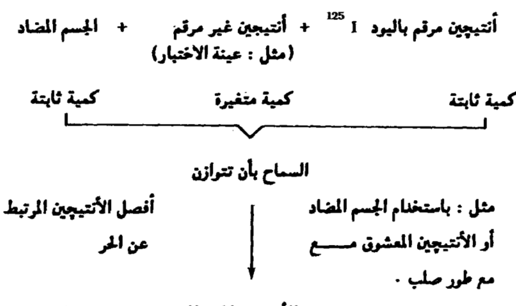
تزايد الاستخدام على مدى السنوات القليلة الماضية لطرق المعايرة، ذات الأساس المناعي للتقدير الكمي الدقيق **للهرمونات عديدة البيتيد polypeptide .hormones** وتقدم هذه الطرق تشكيلة combination من النوعية specificity، والدقة precision والبساطة simplicity وهي متاحة تماما لمعايرة نحو ١٤ من ٢٠ أو نحو ذلك من الهرمونات عديدة البيتيد لدى الإنسان. وتستخدم الآن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة على اتساع في هذه الاختبارات.

إن أساس طرق المعايرة هو أن الهرمون (المنقى) المعلم باليود المشع radio - iodine يتنافس مع الهرمون غير المرقم من العينة، تحت الاختبار، لوجود الجسم المضاد ضد الهرمون، الذي يخلط معه الهرمون المعلم وغير المعلم. وكلما كان الهرمون اكثر في عينة الاختبار قلت فرصة الهرمون المرقم للارتباط، مع عدد محدد من جزيئات الجسم المضاد، التي تكون متاحة في المصل المضاد للهرمون. وبناء عليه فبقياس كمية الهرمون المرتبط مع الجسم المضاد، (باستخدام جهاز عد النظير المشع isotope)، فإنه يمكن الحصول على تقدير للهرمون الموجود بعينة الاختبار. وكلما كان مزيد من الهرمون المرقم مرتبطا مع الجسم المضاد، كما كان مستوى الهرمون أقل في عينة الاختبار. وتتباين عكسيا كمية الهرمون المرقم بالنظير المشع المكونة لمعقد، مع الجسم المضاد ضد الهرمون، مع كمية الهرمون غير المرقم بعينة الاختبار.

ومن أجل قياس كمية الهرمون المرقم المتصل بالجسم المضاد، فإنه من الضرورى أن تفصل معقدات الهرمون/ الجسم المضاد من الخليط. وقد تم تطوير مجموعة من الطرق، لتحقيق هذا، ربما يكون أكثرها شيوعا هو شبك الجسم المضاد بدقائق خاملة، يمكن إزالتها بالطرد المركزي (الشكل رقم ١٣ , ١٠). ويوضح الشكل رقم (١٤ , ١٠) أساس هذه المعايرات.



شكل رقم (١٣ , ١٠). توضيح لاستخدام الجسم المضاد ضد الهرمون antihormone antibody المربوط بدقيقة خاملة لمعايرة كمية من الهرمون في عينة الاختبار. وتتباين عكسيا كمية الهرمون المرقمة باليود المشع ^{131}I، المكونة للمعقد مع الجسم المضاد ضد الهرمون، مع كمية الهرمون غير المرقم الموجودة بعينة الاختبار. ويمكن أن يجهز منحنى قياسي standard curve باستخدام تركيزات من الهرمون المنقى بنفس الطريقة الموضحة في الشكل رقم (٥ , ١٠). وسوف يمكن هذا من أن ترسم blotted النتائج المتحصل عليها، مع هذا الاختبار، وبذا يمكن الحصول على تركيزها.



شكل رقم (١٤ , ١٠). أساس المعايرة المناعية الإشعاعية في الارتباط التنافسي Competitive binding.
radioimmunaossay

وقد تم تطوير معايرة لمستويات الجلوبيولين المناعي هـ(IgE) في المصل باستخدام الجلوبيولين المناعي هـ المرقم باليود ومضادة الجلوبيولين المناعي هـ anti - IgE المرتبطة بالسيليولوز، كما تم تطوير معايرات باستخدام هذه الأسس، للكشف عن أنتيچين الالتهاب الكبدي - ب في المصل البشري.

المعايرات المناعية باستخدام الإنزيم المرتبط بالجسم المضاد أو بالأنتيچين

Immunoassays Using Enzyme Linked Antibody or Antigen

المعايرة بالإنزيم المرتبط المدمص مناعيا (إليزا = ELISA)

Enzyme - linked immunosorbent assay

إن الترقيم بغير النظائر النشيطة إشعاعيا، والصبغات الوميضة يمكن أن يرتبط linked بجزيئات الجسم المضاد، أو الأنتيچين. وترتبط إنزيمات مثل إنزيم فوق أكسيد

فجل الحصان horse radish peroxidase أو إنزيم الفوسفات القاعدي alkaline phosphatase بجزيئات الجسم المضاد أو الأنتيچين. ويكشف عن وجود جزيء من الإنزيم المرتبط بواسطة مادة وسط الإنزيم enzyme substrate ويمكن أن يقاس اسبكتروفوتومتريا spectrophotometrically. ويمكن أن يمسك attached سواء الأنتيچين المرقم أو الجسم المضاد المرقم بدعامة support غير ذائبة مثل خرز البلاستيك plastic beads أو بأطباق التلزن البلاستيكية. وبعد أن يكون قد تم مسك المادة، وغسيل الزائد منها بعيدا، يضاف الإنزيم المرتبط بالأنتيچين، أو بالجسم المضاد مع مادة الاختبار. ويتنافس الأنتيچين أو الجسم المضاد (أي المراد قياسه) في محلول الاختبار مع كاشف الأنتيجين المرقم، أو الجسم المضاد المرقم على المادة المرتبطة بالأطباق البلاستيكية. ويمكن حساب كمية كاشف الإنزيم المرقم بعدئذ، بواسطة إضافة مادة وسط الإنزيم. وفي النهاية يقدر ناتج التفاعل بين الإنزيم ومادة الوسط اسبكتروفوتومتريا.

وبوجود عدد من متباينات التقنية مشابهة، لتلك المستخدمة مع الأجسام المضادة الوميضة. وتشمل هذه تقنية السندويتش مع الأنتيجين المربوط بطبق بلاستيك، حيث يعاير الجسم المضاد كطبقة ثانية، والإنزيم المرتبط بالجلوبيولين المناعي كطبقة القمة، وأخيرا تضاف مادة وسط الإنزيم ويقدر الناتج في الاسبكتروفوتوميتر بواسطة التغير اللوني.

وقد استخدمت هذه التقنية على نطاق واسع، في الكشف عن الأنتيچينات والأجسام المضادة البكتيرية والفيروسية، خاصة بالنسبة لفيروس روتا rotavirus وفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus. وهو أيضا يستخدم في دراسة متنوع الأمراض الطفيلية الناتجة عن الديدان والأوليات.

ويتزايد استخدام هذه المعايرات للتقديرات الوصفية والكمية للجزيئات الكبيرة macromolecules. وقد أدى تطوير تقنية الجسم المضاد وحيد النسيلة، وماتبعه من إتاحة كميات غير محدودة من الجسم المضاد النقي إلى تحسين انتخابية هذه المعايرات. إن عيب محدودية المساحة السطحية لعيون (لآبار) أطباق العيارية الدقيقة microtitre plates المستخدمة في المعايرة، يمكن تخطيها باستخدام الخرز الكبير macroabeads (خرز بولي ستيرين أو خـرز داينال متشاركة البلمرة Dynal copolymer) ويغطى الخرز مع الكاشف

المناسب، حيث يتضمن طور الكشف استخدام عواشق وميضة أو إنزيمية fluorescent or enzyme conjugates . وتميل حساسية مثل هذه الاختبارات إلى أن تكون أدنى من المعايرات في أطباق إليزا.

بعض التطبيقات العامة لتفاعلات الأنتيجين والجسم المضاد في الأحياء الدقيقة الطبية
Some Common Diagnostic Applications of Antigen Antibody Reactions in Medical Microbiology

اختبارات التلزن Agglutination tests

إن تفاعل التلزن الذي تمت الإشارة إليه فعلا للتشخيص المصلي لإصابات السالمونيللا، يعرف باختبار ڤيدال Widal test . فمن الطبيعي أن تختبر تخفيفات من مصل المريض ضد معلقات من الأنتيچين الجسدي (صفر = O) somatic والأنتيچين السوطي (= H) لكل كائن مرجح وجوده في بيئة المريض. ويصبح عادة الاختبار موجبا بكلا المعلقين بعد أسبوع من بدء المرض، ولكن قد يكون أضعف إيجابية مع واحد من الأنتيچين عما كان عليه سابقا. ويرتفع العيار titre في الإصابة الحادة إلى أقصاه بنهاية الأسبوع الثالث. وقد تنشأ التعقيدات في تفسير النتائج في المرضى، الذين يكونون قد حصنوا بلقاح الباراتيفويد paratyphoid vaccine (TAB) . وقد يكون **العيار المرتفع rising titre** مساعدا بعض الشيء في تشخيص الإصابة، ومزيدا على ذلك، فبعد بضعة أشهر يميل عيار الملزنات الجسدية O agglutinins إلى الهبوط تاركا الملزنين السوطي H agglutinin فقط. وعادة يكون بالأمصال العادية عيارات منخفضة للملزنات لكائنات سالمونيللا ويتباين هذا في السكان في مختلف أنحاء العالم. وتجعل هذه الصعوبات الاختبار في موضع تساؤل، من حيث قيمته التشخيصية، وأن استخدامها الآن يعد محدودا.

واختبار التلزن الآخر الواسع الاستعمال هو تفاعل **بول – بانيل Paul - Bunnell**. ويستخدم هذا في تشخيص الڤيروس محلل وحيدات الخلايا المعدي infectious mononucleosis والذي تتكشف فيها ملزنات لخلايا الدم الحمراء للغنم. وقد يلزن المصل العادي الخلايا الحمراء للغنم في التخفيفات المنخفضة ويؤخذ عيار ١٢٨ كدليل افتراضي

suggestive و ٢٥٦ كدليل موجب للاختبار. ولدى بعض الأفراد الذين تلقوا مصل خيل كعامل علاجي (مثل: المصل المضاد للتيتانوس) تتكشف الملزنات لخلايا الدم الحمراء للغنم، بسبب وجود أنتيچين في مصل الخيل واسع الانتشار جدًا في الطبيعة، يعرف بأنتيچين **فورسمان** Forssman. ويوجد هذا الأنتيچين في خلايا الدم الحمراء للغنم، وفى خلايا عدد آخر من الأنواع، متضمنة خنزير - غينيا. إن الطريق العادى للتمييز بين نوعي الجسم المضاد، هو أن يخلط المصل مع نسيج خنزير غينيا المفروم (عادة الكلى). وسوف تمتص بعيدا هذه المعاملة الجسم المضاد ضد فورسمان تاركا الجسم المضاد، ضد خلية الغنم دون أن يتأثر. وسوف تمتص absorb الخلايا الحمراء للثور ox، التي تحتوي على كل من أنتيچين فورسمان وأنتيچين مشابه لذلك الذي يوجد على خلايا الغنم، التي تتفاعل مع الجسم المضاد لبول - بانيل، وكلاهمامن نوعي الجسم المضاد.

اختبارات تثبيت المكمل Complement- Fixation Tests

ولهذه الاختبارات، التي وصفت في صفحة ٤٦٦ استخدامات واسعة في تشخيص الإصابات البكتيرية والڤيروسية. وإحدى هذه الطرق الأغلب شيوعا في الاستخدام، هو اختبار وازرمان Wasserman المستخدم في تشخيص **الزهري** syphilis. ويعتمد هذا التفاعل على تثبيت المكمل، بواسطة الجسم المضاد للمريض بعد أن يكون قد تفاعل مع كارديوليبن cardiolipin الذي هو عبارة عن مستخلص كحولي (فوسفاتيد دهني phosphatid lipoid) من أنسجة الحيوان العادية، عادة قلب الثور. لماذا تتكشف أجسام مضادة ضد هذه المادة في مرض الزهري؟ ليس ذلك واضحا. يقترح بعض الباحثين بأنه ينتج عن التحصين الذاتي autoimmunization بدهون العائل التي تصبح أنتيچينية بطريقة ما، بواسطة البكتيريا الحلزونية الخيطية spirochaete (تريبانوما باللِيدام *Trep. pallidum* المسؤولة عن الزهري، على حين يعتقد آخرون بأن البكتيريا الحلزونية الخيطية، تحتوي على أنتيچين جدار الخلية الذي يكون مشابها لأنتيچين النسيج (ص ٦٥).

ويعد تفسير نتائج اختبار وازرمان صعبا ويعتمد الحسم النهائي على نتائج كل

من هذا الاختبار وغيره من الاختبارات المصلية، وعلى الموجودات الإكلينيكية. وتوجد في بعض الأحيان تفاعلات إيجابية كاذبة false-positive في الجذام leprosy والملاريا ومرض النوم والسل والتهاب وحيدات الخلية المعدي، وفي غيره من الأمراض الحمية. وتوجد أحيانا تفاعلات مثابرة **كاذبة الإيجابية false - positive** في فقر الدم التحللي ذاتي المناعة، والذئبة الحمراء الجهازية وتليف cirrhosis الكبد. والاختبار الشائع الأداء هو اختبار تكتل الشريحة slide flocculation test باستخدام كارديوليبن مخلوطا مع مصل المريض. وكثير من المعامل تفضل هذا الاختبار لبساطته، كبديل عن اختبار وازرمان. وهو يعرف باختبار شريحة ڤي. دي. آر. إل VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory). وعندما يوجد شك فقد يستخدم اختبار أكثر نوعية، مثل اختبار عدم التحريك التريبونيمي treponemal immobilization test، الذي يمكن أن ترى فيه التريبونيما المتحركة عديمة الحركة، عندما تفحص مجهريًا بعد التعرض لمصل المريض. ومع ذلك، يعد هذا الاختبار معقدا فنيا technically وقد استبدل على نطاق واسع باختبار الجسم المضاد الوميض غير المباشر (ص٤٦٨) (اختبار الجسم المضاد التريبونيمي الممتص الوميض (FTA- ABS-test). وهذا الاختبار عالي النوعية والحساسية، ويمكن به الكشف عن كل مراحل الإصابة الزهرية. وللمعايرة بالإنزيم المرتبط المدمص مناعيا (إليزا)، الموصوف في صفحة ٤٧٤ الإمكانية للتطبيق على نطاق واسع في أمصال الزهري.

وتستخدم اختبارات تثبيت المكمل على نطاق واسع، في تشخيص الأمراض القيروسية. ويكون مصدر الأنتيچين الأنسجة المصابة من الحيوانات، أو من البيض أو من المزارع الخلوية المصابة. ويستخلص عادة القيروس من الأنسجة، أو من الخلايا بواسطة الطرد المركزي التفاضلي differential centrifugation أو في بعض الأحيان بتنقية القيروس بواسطة ادمصاصه adsorbing على الخلايا الحمراء ثم فكها eluting فيما بعد.

اختبارات تثبيط التلزن الدموي Haemagglutination inhibition tests

هناك طريقة أخرى مفيدة في تشخيص بعض أنواع الأمراض القيروسية، تلك هي اختبار **تثبيط التلزن الدموي Haemagglutination inhibition**. ويعتمد هذا على حقيقة إن قيروسات معينة، مثل: الإنفلونزا والغدة النكفية والبارا إنفلونزا، سوف،

تلزن خلايا الدم الحمراء للدجاج أو الإنسان أو خنزير غينيا (الشكل رقم ٨, ١٠).
ويمكن لڤيروسات أخرى، مثل: فيروسات أدنو (الغدد) adenoviruse، أن تلزن خلايا الدم الحمراء للجرذ أو القرد؛ كما تلزن ڤيروسات ريو reoviruses والعديد من الڤيروسات المعوية enteroviruses خلايا الدم الحمراء للإنسان. ويؤدي هذا الاختبار بخلط القيروس، مع خلايا الدم الحمراء في وجود مصل المريض. فإذا كانت الأجسام المضادة للڤيروس موجودة، فإن الڤيروس سوف لايصبح قادرا على إحداث التلزن الدموي. وهذه الاختبارات قيمة جدا بسبب نوعيتها الشديدة، وقدرتها على تمييز الأجسام المضادة لمختلف تحت سلالات substrains ومتباينات variants الڤيروسات، مثلا: فيروس الإنفلونزا. وعلى الجانب الآخر، فإن اختبار تثبيت المكمل أقل قيمة في كشف هذه الاختلافات الدقيقة.

الفحوص المعملية في المناعة الإكلينيكية

Laboratory Investigations in Clinical Immunology

يعطى مزيد من الاهتمام حاليا في المعمل الإكلينيكي، لفحص دور التفاعلات المناعية في **إمراضية** pathogenesis المرض، وطرق تأكيد **الوضع الوظيفي** **functional status** للجهاز المناعي في مواقف يوجد فيها خلل مناعي immune dysfunction.

ولقد تم في عديد من حالات المرض، التي يعتقد بتورط التفاعلات المناعية في إمراضية المرض أخذها في الاعتبار باختصار، في الفصول السابقة الخاصة بتفاعلات فرط الحساسية، وحالات المناعة الذاتية. وأشير لحالات النقص المناعي في الفصل التاسع. وليس من المقصود أن يحل هذا المتن text محل العديد من كتب المتون الممتازة المهمة بالنواحي المعملية للمناعة الإكلينيكية، ولكن ليزود بتخطيط عام بسيط عن الأسس الرئيسية لهذا الموضوع المعقد الصعب.

فحص حالات فرط الحساسية

Investigation of Hypersensitivity States

الأجسام المضادة في حالات فرط الحساسية Antibodies in anaphylactic states

يوجد لدى الذين يعانون من حمى القش hay fever والربو asthma بصفة مميزة أجسام مضادة من الجلوبيولين المناعي – هـIgE في دمائهم. ففي عام ١٩٢١ وصف بروزنيتس prausnitz وكستنر Kustner طريقة للكشف عن هذا الجسم المضاد المسبب للحساسية "reagnic" وذلك عن طريق حقن كمية صغيرة من مصل مريض بحمى القش في جلد فرد عادي. حيث يثبت الجسم المضاد – هـ بخلايا المستقبل حيث تكون وثيقة القرب من موضع الحقن، ثم يحقن الأنتيچين (أو مولد الحساسية allergen) الذي يكون المريض حساسا له (مثل: مستخلص حبوب اللقاح) في نفس الموقع، فتحدث استجابة التهابية نتيجة لتحرير الهستامين من الخلايا الحلمية mast Cells (انظر ص٣٩٦). ويمكن أن يبين نفس نوع التفاعل لدى المريض عن طريق تقديم كمية صغيرة من الأنتيچين المخفف في الجلد (اختبار الوخز prick test).

ويمكن التقدير الكمي للأجسام المضادة – هـ بواسطة تقنية الانتشار المناعي القطري radial immunodiffusion الموصوفة في صفحة ٤٥٩. ويمكن معايرة جزيئات الجلوبيولين المناعي – هـ الموجهة ضد أنتيچينات معينة بعشق الأنتيچين بمادة غير ذائبة، وخلط المعقد مع مصل المريض المحتوي على الجسم المضاد – هـ المضاد للأنتيچين. وبعد السماح بحدوث ارتباط الأجسام المضادة – هـ مع الأنتيچين، تغسل بروتينات المصل غير المرتبطة، ويكشف عن الجسم المضاد – هـ بواسطة المصل المضاد المشعع باليود – ١٢٥ المضاد للجلوبيولين المناعي هـ ^{125}I anti IgE antiserum .

وإحدى الطرق المعملية الأخرى المستخدمة في الممارسة الإكلينيكية، هي تقدير نوع أنتيچين التوافق النسيجي histocompatibility antigen type (ص ٤٧٠) للخلايا البيضاء للدم السطحي. وقد وجد في دراسات أجريت في الولايات المتحدة ارتباط بين حدوث الحساسية للعشب الراجي ragweed (أنتيچين – هـ) وبين أنواع أنتيچين الخلايا البيضاء البشرية البسيطة HLA haplotypes. وقصرت هذه الدراسات حتى الآن على عدد صغير من العائلات. ووجد أن الارتباط يحدث داخل عائلات معينة، مما

على عدد صغير من العائلات. ووجد أن الارتباط يحدث داخل عائلات معينة، مما يجعل من الممكن التعرف داخل أي عائلة معينة إلى الأفراد الذين يواجهون خطرًا والذين من المرجح ان يتكشف لديهم حساسية للعشب الراجي. وإذا ماتأكدت هذه الدراسات، فقد يصبح تنويع الخلايا البيضاء leucocyte typing مساهمة معملية مفيدة للطبيب.

الأجسام المضادة ضد المادة العضوية المستنشقة

Antibodies to Inhaled Organic Material

تم التعرف إلى حالة تسمى التهاب الحويصلات الهوائية الخارجية extrinsic alveolitis لدى الأشخاص الذين يستنشقون مادة عضوية، مثل الجراثيم الفطرية والمخلفات الترابية لمختلف الطيور، أو من تراب القش المعفن، أو الشعير المعفن. ويبدو أن التغيرات التي تحدث في الرئة، تكون مرتبطة بالأجسام المضادة - ج IgG المتكونة ضد المادة المستنشقة، ويكشف عن هذه الأجسام المضادة بواسطة اختبارات الانتشار المناعي الترسيبي، كما وصف في صفحة٤٥٦.

وفي بعض الأحيان يتكشف الالتهاب الرئوي الأسبرجللوزي pulmonary aspergillosis نتيجة لاستنشاق جراثيم أسبرجيللاس فيوميجاتاس *Aspergillus fumigatus* لدى مرضى الربو، أو الذين لديهم تجويف سلي tuberculous cavity شفي قديما، كما يمكن أن يكشف عن الأجسام المضادة المرسبة في أمصالهم. ويمكن أن ينتج أيضًا عن الإصابات التنفسية لكانديدا البيكانز *Candida albicans* أجسام مضادة مماثلة.

ويمكن أن ينتج عن استنشاق مايكرومونو سبورا فيني *Micromonospora faeni* (نوع من الأكتينومايسيتات Actinemyocetescetes) شكل من التهاب الحويصلات الهوائية، يسمى مرض رئة الفلاح farmer's lung disease، كما يمكن أن ينتج عن الشعير المعفن المحتوي على أسبرجيللاس كلاڤاتاس *Aspergillus clavatus* مرض رئة عاملي خمير الشعير maltworkers' lung disease. وقد أثبتت اختبارات انتشار الهلام gel diffusion للأجسام المضادة المرسبة، ضد المستخلصات الأنتيچينية للكائنات الدقيقة، أنها مفيدة في تشخيص الحالات (انظر أيضًا ص٣٠٥).

ويعد استنشاق الأنتيجينات من الطيور المسؤول عن مرض رئة هواة الطيور bird

fancier's lung disease، وهنا يمكن ثانية الكشف عن الأجسام المضادة جـ (IgG) ضد أنتيچينات الطيور . وتوجد هذه الأنتيجينات في مصل الطيور وريشها وروثها droppings ومن أجل نتائج يعتمد عليها تماما، فإنه يجب استخدام المادة من أنواع معينة من الطيور، تلك التي تعرض لها المريض - مثل الدجاج، الحمام، الببغاوات الاسترالية budgerigars والببغاوات parrots وهكذا .

الأجسام المضادة ضد مكونات الذات (الأجسام المضادة الذاتية)

Antibodies Against Self - constituents (Autoantibodies)

الأجسام المضادة النوعية ضد العضو (أو النسيج)

Organ (or tissue) specific autoantibodies

وجدت الأجسام المضادة الذاتية ضدأنتيچينات نوعية للعضو، أو أنتيچينات غير نوعية للعضو في مدى واسع من حالات المرض، كما وصف في الفصل التاسع . وما إذا كان دورها، لايزال غير واضح في عملية المرض، إلا أن وجودها يمكن أن يكون مرشدا مفيدا، كمساعد في التشخيص الإكلينيكي .

ومن بين الأجسام المضادة الذاتية النوعية للعضو الأكثر شيوعا، تلك التي وجدت في فقر الدم التحللي ذاتي المناعة autoimmune haemolytic anaemia. ولقد وجد نوعان رئيسيان من الأجسام المضادة (١) مايسمى بالأجسام المضادة الحارة warm antibodies التي ترتبط عند درجة حرارة الجسم مع خلايا الدم الحمراء . وهذه عادة من قسم الجلوبيولين المناعي ج (IgG) على نقيض الأجسام المضادة الذاتية - م المضادة لخلية الدم الحمراء IgM anti - red - cell autoantibodies المسؤولة عن فقر الدم التحللي بالجسم المضاد البارد «cold antibody" والتي يمكن بيان أنها تلزن خلايا الدم الحمراء عند درجة ٤° م . ويعتمد عادة اكتشاف هذه الأجسام المضادة على استخدام اختبار كومبس المضاد للجلوبيولين coombs antiglobulin test الموصوف في صفحة ٤٦٥ , (٢) كما تم أيضا وصف أجسام مضادة ذاتية للخلايا البيضاء والصفائح الدموية في حالات بعض الأمراض النادرة والتي تستحث أحيانا بواسطة الأدوية التي ترتبط مع مكونات الدم هذه (ص ٤٠٣).

وقد تم وصف الأجسام المضادة الذاتية النوعية للعضو organ - specific في مصل لمرضى بالتهاب الغدة الدرقية thyroiditis ومرض الغدة فوق الكظرية adrenal disease وفقر الدم الخبيث، ومرض الغدد اللعابية (متلازمة سوجرين Sjögren's syndrome). وأهم اختبار هنا، هو طريقة الجسم المضاد الوميض (٤٦٨) باستخدام قطاعات نسيجية من النسيج المناسب: ولكن اختبارات التلزن الدموي السالب (ص ٤٦١) أو اختبارات انتشار الهلام، قد تستخدم أحيانا، والتي فيها تكون خلايا الدم الحمراء مغطاة بأنتيجين النسيج، أو يوضع الأنتيجين في عيون (آبار) لاختبار الانتشار المناعي (ص ٤٥٦) مع وضع مصل المريض في العيون (الآبار) المقابلة.

الأجسام المضادة غير النوعية للعضو Non - organ specific antibodies

فى بعض حالات المرض، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، والذئبة الحمراء الجهازية (نوقشتا في الفصل التاسع) توجد أجسام مضادة ذاتية لأنتيجينات واسعة الانتشار، ليست مقصورة على عضو واحد، أو نسيج واحد. وتوجد أيضا الأجسام المضادة الذاتية من هذه المجموعة، في مختلف أشكال أمراض الكبد المزمنة.

ويستخدم اختبار تلزن على نطاق واسع، لتشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي، إذ تحتوي أمصال ٧٠ إلى ٨٠ ٪ من المرضى بهذا المرض على الجسم المضاد (IgM) الذي تكون له القدرة على الارتباط مع الجلوبيولين المناعي (IgG) من أنواع مختلفة. إن الكشف عن الجسم المضاد، يعتمد على تلزن خلايا الدم الحمراء للغنم، أو الدقائق الخاملة (خرز بولي ستايرين polystyrene latex) المغطاة بالجلوبيولين المناعي ج (IgG). فقد تغطى خلايا الدم الحمراء للغنم، مثلا، بجسم مضاد نوعي من الأرنب، التي سوف تتلزن بعد ذلك، بواسطة الجسم المضاد (IgM) الموجود في مصل مريض الروماتويد، ويعرف هذا الجسم المضاد بأنه **عامل الروماتويد rheumatoid factor** . وتوجد أحيانا عيارات منخفضة (أقل من ١٦) في الأمصال العادية (٢ – ٥ ٪) كما أن الاختبار ليس نوعيا كلية، بالنسبة لالتهاب المفاصل الروماتويدي.

ويعد اختبار الجسم المضاد الوميض fluorescent antibody الطريقة الأكثر عمومية واستخداما في الكشف عن **العامل الضد نووي antinuclear factor (ANF)** الذي

يوجد في معظم حالات الذئبة الحمراء الجهازية . وتستخدم قطاعات من النسيج ، مثل : كبد الجرذ ، كمادة وسط substrate ويوضع فوقها مصل المريض . إن ارتباط العامل الضد نووي (ANF) لأنوية خلايا الكبد ، يكشف عن مضادة الجلوبيولين المناعي البشري المعلم بالوميض fluorescein - labelled antihuman limmunoglobulin (انظر ص٤٦٨) .

وفي مرض يصيب الكبد ، يعرف بالتليف الصفراوي الابتدائي primary biliary cirrhosis يكون لدى معظم المرضى أجسام مضادة ضد الأنتيچينات الميتوكوندرية ، ويكشف عن هذه بواسطة اختبار الجسم المضاد الوميض ، باستخدام قطاعات النسيج غير المثبتة ، أو في بعض الأحيان باختبارات تثبيت المكمل ، باستخدام ميتوكوندريا كبد الجرذ . وفي الالتهاب الكبدي المزمن النشيط ، والذي يوجد مؤقتا في نحو أكثر من نصف المرضى بالالتهاب الكبدي المعدي ، توجد أجسام مضادة ضد أكتينوميوسين العضلات المناعية smooth muscle actinomycin. ويعد اختبار الجسم المضاد الوميض الطريقة المختارة ، باستخدام قطاعات غير مثبتة لمعدة الجرذ .

حالات النقص المناعي Immune Deficiency States

نوقشت النواحي الإكلينيكية والمناعية لهذه الحالات في الفصل التاسع ويمكن أن ترى بأنها تتضمن واحدا ، أو أكثر من مكونات الجهاز المناعي : (١) الخلايا المسؤولة عن صنع الجلوبيولينات المناعية الدوارة ، (٢) الخلايا المسؤولة عن الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية . (٣) الخلايا الساقية stem cells لنخاع العظام . وهناك متاح مدى واسع من الاختبارات المعملية ، لفحص مختلف أشكال النقص .

إنتاج الجلوبيولين المناعي Immunoglobulin Production

يمكن تأكيد معايرة الجلوبيولينات المناعية الدوارة وصفيا ، بواسطة الحمل الكهربي electrophoresis وكميا بواسطة اختبارات الانتشار المناعي . وللاختبارات الأخيرة القدرة على التعرف إلى النقائص ، خاصة من أقسام الجلوبيولين المناعي ، كما وصف في صفحة ٤٥٨ .

إن قدرة المريض على صنع جلوبيولين مناعي نوعي، يمكن أن تختبر بواسطة **التحصين النشيط active immunization** بواسطة، على سبيل المثال، أنتيچين بكتيري مثل السم الموهن toxoid للتيتانوس، ثم تقاس استجابة الجسم المضاد، باختبار الترسيب في الأنابيب (ص٤٥٤).

إن وجود الخلايا المسؤولة عن الاستجابة المناعية السائلية، يمكن أن تقاس باستغلال حقيقة إن خلايا معينة بذاتها - الخلايا الليمفاوية - ب - تملك مستقبلات على سطحها لمكون القطعة المتبلورة من جزيء الجلوبيولين المناعي ولمكون المكمل C3. وفي الاختبار، تغطى خلايا الدم الحمراء للغنم بالجسم المضاد، ضد خلية دم الغنم، ثم يخلط المكمل (بكميات غير مسببة للتحلل non-lytic) مع الخلايا البيضاء للدم السطحي. وتصبح خلايا الدم الحمراء للغنم متصلة بالخلايا الليمفاوية - ب بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة و C3 (التي ترتبط مع الجسم المضاد، والمكمل على سطح خلية الدم الحمراء) مكونة «وريدات» "rosettes". وتعطي نسبة الخلايا البيضاء المكونة لمثل هذه الوريدات، تقديرا لعدد الخلايا الليمفاوية - ب وتكون عادة ٢٥٪ من الخلايا الليمفاوية في الدم البشري السطحي.

اختبار وظيفة الجهاز المناعي الوسيطة بالخلية

Tests of the functions of cell mediated immune system

اختبارات الجلد Skin tests

إن الطريقة التقليدية لاختبار استجابة الخلايا المسؤولة عن المناعة الوسيطة بالخلية هو **اختبار الجلد لفرط الحساسية المتأخر delayed hypersensitivity skin test** الموصوف في صفحة ٤٠٩. والاستجابة لتيوبركيولين تعد أفضل مثال معروف. وهي تستحث بالحقن داخل الجلد intradermally او مل من تخفيف ١ : ١٠٠٠ (أو تخفيفا أعلى لدى الفرد عالي الحساسية) من مستخلص بروتين عصويات السل (مشتق البروتين المنقى purified protein derivative,PPD). وقد وصف التفاعل في صفحة ٤٠٩؛ إنه واحد، فقط من الاستخدامات الرئيسية لاختبارات من هذا النوع، لفرط الحساسية المتأخرة، مثل ذلك الذي يستخدم ليبرومين lepromin في الجذام leprosy والبروسيللين brucellin

(في الحمى المالطية brucellosis) . وواحد من الاستخدامات الرئيسية، لاختبارات من هذا النوع للكشف عن التحسيس sensitizaticn لكائنات دقيقة ذات علاقة، كما هو على سبيل المثال مايسبق استخدام لقاح بي. سي. جي BCG (ص٣١٩) . في منع السل. فمن الواضح أنه في وجود اختبار تيوبركيولين موجب، فإنه لايتطلب التحصين باللقاح. أما التفاعل السلبي لدى البالغ، خاصة لدى الشخص المعروف سابقا أنه كان يبين اختبارا موجبا، فإن هذا يرفع الإمكانية عن نقص في الجهاز المناعي الوسيط بالخلية، الذي يكون لدى البالغ مرجحا، بأنه يرجع ثانويا إلى حالة مرضية مؤثرة في الأنسجة الليمفاوية، مثل مرض هودجكين Hodgkin's وسرطان النخاع المتعدد multiple myeloma والورم الليمفي lymphosarcoma .

اختبارات وظيفة الخلية الليمفاوية Lymphocyte function tests

سبقت الإشارة إلى أن الخلية الليمفاوية ت هي الخلية الرئيسية الفعالة في التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية (الفصل الرابع) . ويمكن أن يكشف عن وجود الخلايا الليمفاوية في الدم السطحي بنفس الطريقة تماما، كما هو في الخلية الليمفاوية – ب . فبدلا من استخدام الجسم المضاد وخلايا الدم الحمراء للغنم المغطاة بالمكمل، كما هو مطلوب لخلايا – ب، فإن خلايا الدم الحمراء للغنم، تكون هي كل ماهو مطلوب . وللخلايا الليمفاوية – ت – مستقبلات لخلايا الدم الحمراء للغنم، ويمكنها بهذا أن تكون وريدات rosettes عندما يخلط نوعا الخلايا معا . ويمكن لنحو ٤٠ ٪ و٦٠ ٪ من الخلايا الليمفاوية للدم السطحي البشري، أن تكون وريدات من هذا النوع . وتستخدم الآن على نطاق واسع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لأنتيجينات التمايز لخلية – ت وخلية – ب والتي يمكن أن تستخدم لتقدير تحت أقسام خلايا – ت ونسب خلايا – ب لدى مرضى الأيدز (انظر الشكل رقم ٢ , ١) .

تحول الخلية الليمفاوية Lymphocyte transformation

يعد اختبار تحول الخلية الليمفاوية مفيدا بصفة خاصة وواسع الاستخدام، لمعايرة وظيفة الخلية الليمفاوية . ويجرى هذا عادة باستخدام الملزن الدموي النباتي(PHA)

phytohaemagglutinin كعامل مستحث؛ والعملية موصوفة مع بعض التفصيل في صفحة١٤٧ . وفي مواقف أخرى قد يؤدي اختبار التحول بأنتيچينات نوعية، يعتقد بأن القرد محسس لها (مثل تيوبركيولين) . وعلى النقيض من استخدام الملزن الدموي النباتي (PHA)، الذي يستحث نسبة عالية من الخلايا الليمفاوية، فإن الأنتيچين النوعي فقط، هو الذي سيستحث تلك الخلايا الليمفاوية، التي تكون واهبة committed نفسها نوعيا للأنتيچين المسؤول، وأن هذا يكون عادة نسبة صغيرة فقط من الخلايا الليمفاوية - ت - الكلية . إن مستوى منخفضا من تحول الخلايا الليمفاوية (عندما يقارن بالأشخاص السليمين في مجموعة المقارنة)، إما بالملزن الدموي النباتي، أو بالأنتيچين النوعي، تشير إلى مناعة وسيطة بالخلية معطوبة impaired (أو ربما غياب التعرض السابق للأنتيچين المستخدم) على حين أن زيادة التحول في وجود أنتيچين نوعي، قد يحدث في حالات معينة لفرط الحساسية مثل: الحساسية للأدوية (ص ٤١٠) .

تثبيط الهجرة Migration inhibition

يمكن استخدام تحوير لاختبار تثبيط هجرة اللاقمة الكبيرة باستخدام الخلايا البيضاء للدم السطحي البشري (بدلا من اللاقمات الكبيرة، البريتونية من خنزير - غينيا) وذلك لتأكيد المناعة الوسيطة بالخلية . إذ تجمع الخلايا البيضاء للدم السطحي في أنبوب شعرية صغيرة بنفس الطريقة، كما في اختبار تثبيط اللاقمة الكبيرة، وعندما توضع في حجرة المزرعة، فإنها تنمو خارجة من طرف الأنبوب في شكل مروحة fan shape، فإذا كان الأنتيچين مع ذلك الذي تكون خلية المانح، قد حسست له سابقا، قد وضع في الحجرة، فإن الخلايا البيضاء تفشل في النمو خارج الأنبوب . ويعود هذا التأثير المثبط إلى ليمفوكاين، قد تم إنتاجه بواسطة الخلايا الليمفاوية المحسسة حال التعرض للأنتيچين . ولهذا الشكل من التأكيد على وظيفة الخلية الليمفاوية نفس القيمة تماما، كاختبارات التحول السابق الإشارة إليها أعلاه .

اختبارات نشاط الالتقام الخلوي Tests of phagocytic cell activity

تمت مناقشة آليات نقص الالتقام الخلوي في الفصل التاسع ويمكن أن تعاير بطرق متنوعة في المعمل:

١ - قدرة الخلايا اللاقمة على الاستجابة لعامل الجذب الكيميائي (مثل: معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد في المصل الطازج) التي يمكن قياسها بواسطة الخلايا اللاقمة المستحثة، على أن تهاجر من الحجرة، خلال غشاء دقيق الثقوب millipore ، نحو حجرة خارجية محتوية على معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد والمصل. ويمكن حساب عدد الخلايا اللاقمة المستجيبة بواسطة إزالة الغشاء، أو صبغه بصبغة مناسبة، ويعد عدد الخلايا، تحت المجهر، إما عن طريق الإمرار خلال الغشاء، أو على السطح الخارجي للغشاء.

٢ - قدرة الخلايا اللاقمة على بلع كل الكائنات الدقيقة (مثل ستافيلوكوكساي) أو بلع الدقائق الخاملة، مثل الخرز، أو قطيرات الزيت، ويمكن تقدير ذلك بالفحص المجهري لتحضيرات الخلايا المخلوطة مع الكائن الدقيق، أو الدقائق الخاملة. ويمكن أن يقدر قتل الكائن الدقيق داخل الخلايا اللاقمة، وذلك عن طريق تفتيت الخلايا مثلاً: بواسطة الماء المقطر - وعد مستعمرات الكائنات الدقيقة، التي يمكن أن تنمو على طبق آجار مغذ مناسب.

٣ - الوظيفة العادية للنشاط الإنزيمي الليسوزومي للخلية اللاقمة، الذي يمكن تأكيده باختبار اختزال الصبغة dye reduction test وذلك باستخدام صبغة النايترو الأزرق للتترازوليام tetrazolium nitroblue. ويمكن أن يكشف أي عيب في جزء من خلايا المريض، عن طريق فشل الخلايا البيضاء في إعادة أكسدة reoxidize الصبغة المختزلة عديمة اللون إلى لونها الأزرق. إن نقصا في هذه الوظيفة يعد مميزا لمرض التورم الحبيبي المزمن chronic granulomatous disease (ص٤١٢).

نظام المكمل The complement system

تعكس التغيرات في مستويات مجموعة هذا المعقد في مكونات بروتين المصل

(انظر الفصل الثاني) مايمكن أن يكون وراءها من عملية مرضية. وتكون غالبا المستويات **المرتفعة raised** للمكونات في حالات المرض الالتهابي الحاد، والمرض المعدي مع مصاحبة ذلك بمستويات مرتفعة من بروتينات الطور الحاد acute phase proteins مثل بروتين سي المتفاعل C reative protein.

إن **الاختزال Reduction** في مستويات المكمل يعد دليلا مفيدا جدا لفهم إمراضية المرض ويقع ذلك في مجموعتين: (١) النقائص الابتدائية - أي نقائص مكونات المكمل المقررة وراثيا و (٢) النقائص الثانوية - مثل توابع تفاعلات الجسم المضاد/ الأنتيچين المستهلكة للمكمل، أو المرتبطة بالفشل الكلوي، أو مرض الكبد.

وتكون النقائص المحددة وراثيا حالات نادرة، وأفضل المعروف منها، هو نقص إستريز سي ١ C1 esterase (انظر ص٣٥). وقد تم وصف نقائص نادرة جدا لمكونات أخرى (سي - ٣ وسي - ١ وسي -٥).

وتوجد النقائص الثانوية بكثرة غالبة جدا، وتحدث في أحوال كثيرة في المرض الكلوي، الذي يعرف بالالتهاب الكلوي التالي للإصابة السبحية poststreptococcal nephritis وفي التهاب الكلى الناتج عن الذئبة الحمراء الجهازية، وفي الالتهاب المزمن لمرشحات الكلى الناتج عن تكاثر الأغشية chronic membranoproliferative glomerulonephritis. وتحدث أيضًا مستويات منخفضة في مرض المصل serum sickness (مرض معقد مناعي) وتعفن الدم البكتيري bacterial septicaemia والملاريا وفي مختلف أشكال مرض الكبد.

ويوجد في المعمل نوعان أساسيان للمعايرة (١) الاختبارات الوظيفية لنشاط تحليل الدم لنظام المكمل، و (٢) التقدير المناعي الكيميائي لمستويات مكونات المكمل لدى الفرد.

ويعاير عادة نشاط نظام المكمل المحلل للدم بطريقة وصفت، بواسطة ماير Mayer، التي تقيس عدد «وحدات» «units» المكمل لكل مل من المصل. وتعرف وحدة المكمل على أنها الكمية المطلوبة لتحلل ٥٠ ٪ من معلق قياسي من خلايا الدم الحمراء، للغنم المحسسة مثاليا بالجسم المضاد ضد خلية الغنم. وبالقياس يعرف الحجم ومكونات

المنظم bufferوحالة التحضين. ويشار إلى الاختبار أحيانا بمعايرة ٥٠٪ من التحلل الدموي للمكمل (سي إتش٥٠ (CH 50 assay).

ويؤدي عادة تقدير مكونات الفرد، حالما يكون ممكنا بواسطة معايرات نشاطاتها الوظيفية وبواسطة الطرق المناعية الكيميائية وباستخدام الأمصال المضادة النوعية ضد مكونات الفرد. إن الطريقة المختارة هي الاختبار الكمي للانتشار المناعي القطري radial immunodiffusion (ص٣٣١) و الذي توضع فيه الأمصال المضادة في الآجار، على حين توضع عينات المصل في الآبار. ومتاح الأطباق المعدة تجاريا لمدى واسع من مكونات المكمل.

الكشف عن المعقد المناعي Immune complex detection

تكون المعقدات المناعية الممرضة الخطيرة، تلك التي توجد كأنتيچين زائد في الدم. ولايوجد دليل مقنع على أنها تؤدي دوراً مقنعا في إمراضية التهاب المفاصل الروماتويدي، أو التهاب مصافي الكلى glomerulonephritis أو التهاب الشرايين المتعدد Polyarteritis أو الحمى الروماتيزمية وفي عدد من حالات الإصابة التي نوقشت في الفصل الخامس. إن الكشف عن المعقدات، يعد ذا قيمة في تشخيص التهاب القلب الداخلي البكتيري endocarditis. وفي معظم الحالات، يبدو من المرجح أن تنشيط المكمل يعد مسؤولاً عن التغيرات الالتهابية التي تحدث، مع الجذب الكيميائي للخلايا المتعادلة وإطلاق إنزيمات الأجسام المحللة كعوامل رئيسية مسؤولة (انظر الفصل الثاني ص٣٠).

وتحتاج طرق الكشف التالية بصفة عامة إلى إمكانيات معملية متخصصة: The follwing detection methods in general require specialized laboratory facilities.

١ - بيان بالمجهر الإلكتروني للمعقدات في الأنسجة، مثل تلك التي توجد في كبد المرضى بإصابات ڤيروس الالتهاب الكبدي - ب.

٢ - ترسيب المعقدات على البارد cryoprecipitation ومايعقبه من التعرف إلى الأنتيجينات الميكروبية، مثل أنتيچينات الالتهاب الكبدي - ب.

٣ - الكشف عن مكون المكمل المرتبط (مثل: سي - ١ - كيو Clq) في المعقدات، عادة عقب الترسيب بجليكول عديد الإيثيلين polyethylene glycol. إن أساس المعايرة

هو أن C1q المرتبط طبيعيا يمكن إزالته بواسطة إديتا الصوديوم Na_2 EDTA، بعدئذ يضاف C1q المشعع، وتعقبه إضافة جليكول عديد الإيثيلين ليرسب المعقدات - بعدئذ يقاس C1q المتبقي في الرائق، حيث يسمح ذلك بتقدير C1q المرتبط. وهناك اختبار متاح تجاريًا مماثل يتضمن ربط المكتل conglutinin بالمكمل المرتبط.

٤ - اختبارات أحيائية مناعية immunobiological مثل تجمع الصفائح aggregation of platelets وتثبيط السمية الخلوية الوسيطة - بالجسم المضاد -inhibition of antibody. mediated cytotoxicity ويستخدم الاختبار الأخير على نطاق واسع، حيث يتضمن تثبيط القتل بواسطة الخلايا الليمفاوية المحسسة من بين الخلايا الهدف target cells (مثل خلايا تشانج chang، وهو خط خلوي من خلايا كبد الإنسان) المغطاة بالجسم المضاد. فإذا أضيفت المعقدات المناعية للخلايا الليمفاوية، فإن مستقبلاتها من القطع المتبلورة Fc receptors تقفل blocked بواسطة الجسم المضاد الموجود في المعقدات، ومن ثم فإن المستقبلات لاتستطيع أن تربط الجسم المضاد بالخلية الهدف.

٥ - تقنية النشف المناعي Immunoblotting technique أو النشف الغربي Western blotting، وهي طريقة قوية، يمكن بواسطتها فصل الجزيئات الكبيرة macromolecules، لمادة البروتينات، وذلك بواسطة الفصل الكهربي بهلام عديد الأكريلاميد polyacrylamide gel electrophoresis ثم تنقل بعد ذلك بالفصل الكهربي على غشاء من النيتروسيليلوز nitrocellulose. ولقد تفوقت هذه الطريقة بدرجة كبيرة على تقنيات الحمل الكهربي immunoelectrophoresis التقليدية، وتستخدم في كل مجالات البحوث المناعية، وفي علم الأمصال التشخيصية. ومتاح تحليل النشف المناعي كاختبار تأكيدي للأجسام المضادة لڤيروس الأيدز HIV وقد امتد استخدامه للكشف عن عديد من الكائنات الممرضة بالمستشفى.

٦ - الانسياب القياسي الخلوي flow cytometry المعتمد على الليزر laser الذي يقيس زاوية الضوء المشتت للأمام forward angle light scatter الذي يكون منسوبًا لحجم الخلايا المراد قياسها، و الذي تزايد استخدامه في علم المناعة للتعرف إلى العشائر الخلوية (التنويع المظهري phenotyping) والفصل (الفرز sorting) على أساس أنماط الصبغ بمركبات فلوريسينية.

٧ – سلسلة تفاعل إنزيم البلمرة polymerase chain reaction (PCR) ويستخدم للكشف المباشر عن الأحماض النووية، وهو مفيد بصفة خاصة للكشف عن الفيروسات، التي يصعب التعرف إليها بواسطة الطرق التقليدية. وأقصى متطلباتها هو أن يكون معروفا كجزء من تتابع الحمض النووي المراد الكشف عنه.

وفى الأساس تعد هذه التقنية تقنية في المعمل in vitro لتضخيم amplificaton الحمض النووي، والتي تطبق بصفة خاصة على قطعة معينة من ح ن د. ويكون مطلوبا لذلك قطعتان مخلقتان من بضعة نيوكليوتيدات كبادئين oligonucleotide primers سوف تهجنان مع أطراف الخيوط المقابلة من التتابع الهدف target sequence. وهذه العملية حلقية cyclical، وتتضمن ثلاث مراحل: (١) إخراج ح ن د الهدف عن طبيعته denaturation بواسطة التسخين عند ٩٠ – ٩٥°م، (٢) التبريد إلى ٣٧ – ٥٠°م وهي النقطة التي تزدوج anneal عندها البادئات بخيوط ح ن د الهدف و، (٣) طبع copying ح ن د وامتداد extension البادئات بواسطة إنزيم بلمرة polymerase (إنزيم تاك المبلمر Taq polymerase. المستخرج من ثيرماس أكواتيكاس *Thermus aquaticus*. وهي بكتيرة محبة للحرارة thermophilic). ويمكن لـ ٢٥ إلى ٣٥ دورة أن تؤدي إلى زيادة ملايين المرات millionfold لـ ح ن د الهدف.

ويسرد الجدول رقم (١ , ١٠). بعض الاختبارات واسعة الاستخدام في المناعة الإكلينيكية.

جدول رقم (١ , ١٠). اختبارات المناعة الإكلينيكية.

التقدير الكمي للجلوبيولينات المناعية Quantitation of immunoglobulins	الانتشار المناعي القطري. مقياس العتامة Nephelometry للتقدير الكمي للجلوبيولينات المناعية ج، م، أ.
تقويم evaluation وظيفة الجلوبيولين المناعي	معايرة التلزن الدموي المناظر isohaemagglutination.
نوع – ١ من فرط الحساسية	التقدير الكمي للجلوبيولين المناعي – هـ

	بواسطة معايرة الإنزيم المرتبط والمدمص مناعيا ELISA.
نشاط المكمل	معايرة التحلل الدموي.
	الانتشار المناعي القطري.
وظيفة الالتقام الخلوي	ترازوليام أزرق النيترو Nitrobluetetrazolium.
	الوميض الكيميائي chemoluminescenc.
	معايرات الجذب الكيمائي.
	القفل الداخل خلوي الكمي.
وظيفة المناعة الوسيطة بالخلية	تقدير خلايا - ت الكلية وتحت أقسامها.
	استجابات مولد الانقسام المتأخرة.
	mitogen. اختبارات الجلد لفرط الحساسية
إنتاج السايتوكاين	معايرات السايتوكاين، إنترليوكين (IL-1) وإنترليوكين - ٢ (IL-2) وعامل تقرح الورم (TNF).

بعض الاختبارات الأخرى Other Tests

إن عددا من الفحوصات المناعية الإكلينيكية المتنوعة، تكون مطلوبة أحيانا وتشمل فحص مادة قطعة جراحية biopsy لفحص ترسيبات deposits الجسم المضاد، أو المكمل، وذلك بواسطة الوميض المناعي وتقدير الجلوبيولينات الباردة cryoglobulins والمعايرة المناعية الإشعاعية radioimmunoassay وذلك لإثبات وجود أنتيجين الالتهاب الكبدي - ب وكذلك أيضًا توصيف الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، بواسطة الفصل الكهربي المناعي، أو لفحص نخاع العظام بواسطة الوميض المناعي. وفي تشخيص الإصابة الفيروسية، تكون السرعة مهمة. وذلك لتمكن من بدء معايير المكافحة الموضوعة، من قبل الصحة العامة، وكذلك لمزيد من الرعاية للمريض.

وقد نوقشت معايرة إليزا ELISA ومن المرجح أن يكون لها تطبيقات واسعة. وقد تكون معايرة الجلوبيولين المناعي-م-النوعي مفيدة في الحصبة، والغدة النكفية

غير المثاليتين atypical وفي إصابات معينة بالڤيروسات المنقولة بالمفصليات arboviruses . ويستخدم على نطاق واسع الفحص بالمجهر الإلكتروني لمادة العينة الجراحية biopsy كما تستخدم أيضًا تقنية الجسم المضاد الوميض . ويستخدم مقياس العتامة بالليزر laser nephlometry أي قياس الضوء المبعثر من مصدر ضوئي منقول - لتقدير الأنتيجينات وذلك بإضافة كميات ثابتة من جسم مضاد نوعي عالي النقاوة وواضح ضوئيا ، مع كميات متباينة من الأنتيچين . ومتاحة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (ص١٦٧) بدرجة كبيرة للكشف عن الأنتيجينات الخلوية والذائبة ، وذلك بواسطة معايرات الإشعاع المناعي ، والمعايرات المرتبطة بالإنزيم وبالوميض المناعي (الجدول رقم ٢ , ١٠) . وقد تزايد استخدام تقنية بيوتين - أڤيدين biotin - avidin في الكيمياء النسيجية المناعية immunohistochemistry . والأڤيدين ، وهو عبارة عن بروتين سكري من ألبيومين البيض ، له ميل عال لڤيتامين بيوتين . ويربط البيوتين مع الجسم المضاد تشاركيا covalently ، ويبين تفاعل الجسم المضاد مع أنتيچينه باستخدام الأڤيدين المرقم بالفلوروكروم fluorochrome . ويمكن أن تستخدم الطريقة مثلما هي في اختبارات الجسم المضاد الوميض (ص٤٦٨) .

جدول رقم (٢ , ١٠) . الأجسام المضادة وحيدة النسيلة - التطبيقات .

تقدير تحت مجموعة الخلايا الليمفاوية والخلايا البيضاء
الكشف عن أنتيچين الخلايا البيضاء البشرية HLA
الكشف عن الڤيروسات متضمنة التنويع typing
الكشف عن الأنتيچين الميكروبي والطفيلي
المعايرة المناعية الإشعاعية RIA عن الهرمونات عديدة الببتيد
الكيمياء النسيجية المناعية
تنويع سرطانات الخلايا البيضاء leukemias وسرطانات الخلايا الليمفاوية lymphomas
الكشف عن أنتيجنات الورم

وتحتاج أغلب هذه الطرق إلى إمكانيات معملية متخصصة والتي لاتتوفر عادة في معمل علم الأمراض الإكلينيكي الروتيني.

ملخص للتطبيقات المناعية Summary of Clinical Applications

التقدير الكمي لمستويات الجلوبيولين المناعي بالمصل

Quantitation of serum immunoglobulin

١ - المرضى بالإصابة القاسية أو المتكررة، مثل: التهاب الأكتينومايسيتس actinomycosis والالتهاب الداخلي للقلب البكتيري تحت الحاد، التهاب ڤيروس وحيد النواة المعدي infectious mononucleosis.

٢ - مرض الكبد.

٣ - لرصد monitor العلاج المناعي في المرض باضطرابات التكاثر المناعي immunoproliferative disorders، مثل: مرض جاما وحيد النسيلة monoclonal gammopathies من الجلوبيولين المناعي - ج (IgG) أو أ (I gA) أو - م (IgM) (الفصل التاسع).

٤ - لتمييز التغيرات المؤقتة، مثل تلك التي تعقب الحروق، وفي النقائص المناعية الابتدائية.

٥ - تقدير الاستجابات المناعية عقب الإصابة الطبيعية، أو التحصين - ومستويات الجلوبيولين المناعي - أ (IgA) لدى المرضى بإصابات السطوح المخاطية، أو مستويات الجلوبيولين المناعي - هـ (IgE) لدى المرضى بالحساسيات allergies.

٦ - مستويات الأجسام المضادة في السائل المخي الشوكي crebrospinal لدى المرضى بالإصابات، أو في الأمراض نازعة الأغشية العصبية demyelinating.

٧ - للكشف عن السلاسل الثقيلة، أو الخفيفة الحرة للجلوبيولينات المناعية في بول المرضى بسرطان نخاع العظام المتعدد multiple myeloma.

الكشف عن مستويات بروتينات سي المتفاعلة

Detection of levels of C reactive proteins

تستخدم لتتبع التقدم في العلاج من الإصابة.

الكشف عن الأجسام المضادة الذاتية (الفصل التاسع)

Detection of autoantibodies

باستخدام الوميض المناعي في قطاعات النسيج - قطاعات الغدة الدرقية للكشف عن الأجسام المضادة ضد الغدة الدرقية، **مجموعات Kits** المعايرة التجارية لعامل الروماتويد في التهاب المفاصل الروماتويدي، وعامل ضد نووي antinuclear في الذئبة الحمراء الجهازية.

الكشف عن المعقدات المناعية في حالات فرط الحساسية نوع - ٣ (الفصل التاسع)

Detection of immune complexes in type hypersensitivities states

متاح عدة طرق - الترسيب البارد cryoprecipitation بالترسيب بواسطة جليكول عديد الإيثيلين، والكشف عن المكمل، عما إذا كان مرتبطا بالمعقدات.

ولسوء الحظ، فإن النتائج تميل لأن تكون متباينة ومن الصعب تفسيرها. وتكون ذات قيمة في التهاب القلب الداخلي البكتيري.

اختبارات الجلد النوعي - ١ و ٤ من حالات فرط الحساسية (الفصل التاسع)

Skin tests for type I and II hypersensitivity

توجد أشكال مختلفة من اختبار الجلد

١ - **الحقن داخل الجلد intradermal injection** للأنتيجين المخفف (مولد الحساسية allergen).

٢ - **اختبارات الوخز prick tests**، الذي توضع فيه مادة الاختبار على الجلد، ثم تصنع وخزات بالإبرة خلال المادة.

٣ - **اختبارات اللصق**، الذي توضع فيه المادة في مواد ماصة absorbent ثم توضع

فوق الجلد - وتستخدم خاصة في فرط الحساسية نوع - ٤ من نوع التهاب الجلد التلامسي contact dermatitis.

تقدير مكونات المكمل Estimation of complement components

كانت أكثر الطرق شيوعا في الماضي، هي قياس مستويات المكمل الكلية، ولكن يمكن قياس المكونات المفردة براحة أكثر باستخدام أطباق الانتشار المناعي المتاحة تجاريا.

اختبارات وظيفة الخلية الليمفاوية Tests of lymphecyte function

١ - اختبار تحول الخلية الليمفاوية Lymphocyte transformation test (انظر أعلاه) يستخدم في الاختبار المعملي للمناعة الوسيطة بالخلية في الاشتباه بنقص مناعي.

٢ - اختبار تثبيط هجرة اللاقمة الكبيرة (الخلية البيضاء)

Macrophage (leucocyte) migration inhibition test.

وهو أقل شيوعا عن اختبار التحول الذي ذكر أعلاه.

اختبارات وظيفة الالتقام الخلوي Tests of phagocyte function

يستخدم في حالات الاشتباه في مرض الورم التحببي granulomatous المزمن لدى المرضى بالإصابات التي لاتشفى unresolving.

١ - نشاط الإنزيم الداخل خلوي Intracellular enzyme activity

وذلك باستخدام القدرة على اختزال صبغة تترازوليام أزرق النايترو (NBT) كدليل على نشاط القدرات المبيدة بكتيريا، المعتمدة على الأكسجين oxygen - dependent bactercidal activities.

٢ - الالتقام الخلوي phagocytosis

بيان القدرة على ابتلاع الدقائق الخاملة (خميرة أو خرز)، خلايا الدم المحسسة، أو البكتيريا لاختبار وظيفة مستقبل القطعة المتبلورة.

٣ - الجذب الكيميائي chematoxis

بيان القدرة على أن تجذب بمادة جذب كيميائي من خلال مرشح غشائي membrane filter .

٤ - الوميض الكيميائي Chemiluminescence

بانبعاث الضوء، بواسطة الخلايا اللاقمة كاختبار على قدرتها في أن تنشط .

تشخيص الإصابة Diagnosis of infection

يمكن أن تستخدم العديد من المعايرات، التي سبق وصفها أعلاه، للمساعدة في تشخيص الإصابة . ولقد مكنت إتاحة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة من التقدم سريعًا في هذا المجال، كما أنه يمكن استخدامها، على سبيل المثال، في التعرف النوعي إلى الكائنات الدقيقة في المزرعة، أو في الأنسجة أو في السوائل المأخوذة من المرضى المصابين. وتستخدم على نطاق واسع في التشخيص المعملي . اختبارات تثبيت المكمل، واختبارات معادلة الفيروس ومعايرات إليزا واختبارات التخثر coaggulation ومعايرات الإشعاع المناعي والوميض المناعي . ويطبق حاليا تطوير لطرق بسيطة عالية الحساسية في الكشف عن الأحماض النووية، وذلك لتشخيص الإصابة عن طريق استخدام تهجين الحمض النووي، ومن المرجح توفير مساعدة إضافية مهمة للمعايرات المناعية المستخدمة في التشخيص المعملي .

مراجع مختارة

Glynn L E, Reading C A 1981 Immunological investigation of connective tissue diseases. Churchill Livingstone, Edinburgh

Hudson L, Hay F C 1989 Practical immunology, 3rd edn. Blackwell, Oxford

Rose N R, Friedman H, Fahey J L (eds) 1986 Manual of clinical laboratory immunology, 3rd edn. American Association of Microbiology, Washington.

Shortman K (ed) 1991 Immunological techniques. Current Opinion in Immunology 3: 217

Thompson R A (ed) 1981 Techniques in clinical immuniology, 2nd edn. Blackwell Oxford

Weir D M (ed) 1990 Immunological techniques. Current Opinion in Immunology 2:877

.Weir D M, Herzenberg L A, Blackwell C C (eds) 1993 Handbook of experimental immunology, 5th edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

ثبت المصطلحات

أولا : عربي-إنجليزي

أ

أ ب صفر (مجموعات الدم)	ABO
إتش - ٢ (اختصار يعني موقع التوافق النسيجي)	2-H
إتش إل إيه (اختصار يعني أنتيجنات الخلايا البيضاء النسيجية)	HLA
إتش إل إيه في - ١ (فيروس يصيب الخلايا الليمفاوية البشريةت)	HTLV- 1
اتصال الخلايا الطلائية	Epithelial attachment
أجسام محللة	Lysosomes
احمرار عقدي (معقد)	Erythema nodosum
احمرار متصلب	Erythema enduratum
اختبار الزهري	Syphilis test
اختبار العامل الضد نووي	Antinuclear factor test
اختبار بروزنيتز ـ كاستنر	Prausnitz - Kustner test
اختبار بول - بانيل	Paul-Bunnell test
اختبار تترازوليام النايترو الأزرق (اختصار)	NBT test
اختبار فار	Farr test
اختبار فيدال	Widal test
اختبار كومبس	Coomb's test

اختبار مضاد الأنتيجين لكومبس	Coomb's antigen test
اختبار وازرمان	Wassermann test
أرابينومانان الدهني (سكر دهني)	Lipoarabinomannan
أرقام وميضة (علامات)	Fluorescent labels
استجابة مناعية ابتدائية	Primary immune response
استجابة مناعية ثانوية	Secondary immune response
أسواط بكتيرية	Bacterial flagellae
أشرطة ارتباط أدينوسين ثلاثي الفوسفات	ATP binding cassettes (AB)
إصابات عدوى	Infections
بكتيرية	bacterial
حادة	acute
طفيلية	parasitic
فطرية	fungal
فيروسية	viral
مزمنة	chronic
أعضاء ليمفية ثانوية	Secondary lymphoid organs
البكتريا المحفظية والالتقام (الابتلاع) الخلوي	Capsulate bacterial Phagocytosis
آليات الدفاع والبكتريا	Defence mechanisms of bacteria
آليات المراوغة	Evasion mechanisms
آليات رفض زراعة العضو	Graft rejection mechanisms
الأجسام المضادة (جلوبيولينات مناعية)	Antibodies (immunolglobulins)
الارتباط غير الدقيق	imprecise joining
في الإصابات الطفيلية	in parasitic infections
الأقسام	classes
تراكيب	structures
التباين	diversity
تحويل القسم	class switch
تفاعل الأنتيجين (المستضد)	antigen interaction

التفاعلية التقاطعية	cross-reactivity
التفاعلات في التشخيص	reactions in diagnosis
التكوينات الفوقية	domains
التكوينات الفوقية الشبيهة	paratope
في الغائط	copro-antibodies
في زرع الأعضاء	in transplantation
الكامل	complete
جزء القطعة المتبلورة	Fc portion
جزئيات طرفية للإطار	Framework residue
جينات السلسلة الثقيلة	heavy chain genes
جينات السلسلة الخفيفة	light chain genes
جينات سلسلة كابا	Kappa chain genes
سلاسل كابا الخفيفة	Kappa light chains
سلاسل لامدا الخفيفة	lambda light chains
سلسلة جيه	j chain
طفرة جسدية	somatic mutation
المحسسون (الطاهون)	opsonins
المفرزة	secreted
مرتبط بالغشاء	membrane bound
معاودات الارتباط المتباينة	variable recombinations
ملزنات الدقة المناظرة	isohaemagglutinins
مناطق التحديد المكملة (سي دي آر)	complementary determining regions (CDR)
منطقة إضافة الأمين	N region addition
منطقة المفصلة	hinge region
وحيدة النسيلة	monoclonal
الإنفولونزا	Influenza
الوبائيات وفيروس الإنفولونزا	Epidemics and influenza virus
إليزا (اختصار يعني المعايرة بالإنزيم المرتبط والمدمص مناعياً)	ELISA

أمراض جينية	Iatrogenic diseases
إنترفيرون (متداخل) جاما	Gamma interferon
١٠ - ١ إنترليوكين	Interleukin 1-10
انتفاخ الأغشية المخاطية	Myxoedema
أنتيجينات	Antigens
أ ب صفر (مجموعات الدم)	ABO
الارتباط بالجسم المضاد	binding antibody
التعرف	recognition
التكوينات الفوقية التشكيلية	comformational epitopes
المتتابعة التكوينات الفوقية	sequential epitopes
التكوينات الفوقية لخلية ـ ب	B – cell epitopes
التكوينات الفوقية لخلية ـ ت	T – cell epitopes
التوافق النسيجي	histocompatibility
الخلايا البشرية البيضاء	HLA
الغدة الزعترية (التيموسية)	Thymus
المتفوقة	Super
المعزولة والمحجوزة	Sequestered
بواسطة خلايا – ب	- by B cells
تجهيز الأنتيجينات الخارجية	Processing of exogenous
تجهيز الأنتيجينات الداخلية	Processing of endogenous
تحوير	modulation
تقاطعية (تصالبية) التفاعل	cross reacting
تقديم	presentation
جنيني سرطاني	carcino embryonic
حامل	carrier
دور معقد التوافق النسيجي الأعظم	role of MHC
زرع (شتل ـ نقل) أعضاء	transplantation
عشبة الرجويد	rageweed

فورسمان	Forsmann
للأورام	of tumours
للخلايا البيضاء	of leucocytes
للصفائح الدموية	of platelets
لفيروسات	of viruses
متباين	heterophile
مستقلة عن	independent
مصير	fate of
معتمدة على	dependent
معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم-١	MHC - Class I
معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم-٢	MHC - Class II
نوعية د (تخصيص د)	Specificity of
هـ - ٢ (إتش ٢)	H - 2
هابتين (محدد أنتيجيني)	hapten
أنتيجيني (يه)	Antigenic
التغيير والفيروسات	shift and viruses
المحددات	determinations
الانحراف والفيروسات	drift and specificity viruses
النوعية	Specificity
إنتخاب نسيلي	Clonal selection
إنزيم محول سي - ١٣ (جزء من المكمل)	C3 convertase

ب

ببتيدات قاعدية	Basic peptides
ببتيدو جليكان	Peptidoglycan
بزفورين (مثقب)	Perform
بروتينات الصدمة الحرارية	Heat shock proteins
بكتيرويدات	Bacteroides
بكتريا	Bacteria

المناعة الخارج خلوية	extracellular immunity
وآليات الدفاع	and defence mechanisms
محدثة الدوسنتاريا (الزحار)	dysentry causing
محفظية	Encapsulated
ومستقبل الالتقام (الابتلاع) الخلوي	and phagocyte receptor
بكتيري	Bacterial
اتصال	adherence
أسواط	flagellae
إصابة عدوى	infection
التصاق	attachment
التهاب سحائي	meningitis
المعقدات المناعية للإصابة	infection immune complex
آليات البقاء	survival mechanisms
جدار	cell wall
محافظ (علبة)	capsule

ت

تأثير السايتوكاينات التآزري	Synergistic effect of cytokines
التقام خلوي (ابتلاع)	Phagocytosis
التهابات	Inflammations
التهاب الأوعية العقدي	Nodular vasculitis
ا لتهاب المفاصل الروماتيدي	rheumatoid arthritis
التهاب مخي كلي تصلبي تحت حاد: اس إس بي إي	Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)
تثبيط تنشيط المكمل	Inhibition of complement activation
تثبيط (كبح) الأنتيجين داخلياً	Immunosuppression
تحسين مناعي	Immunological enhancement
تحصين	Immunization
تحمل	Tolerance
تحمل الذات	Self tolerance

Class switch	تحول القسم
Modulation of antigens	تحوير الأنتيجينات
Conformational epitopes of antigens	تشغيل التكوينات الفوقية للأنتيجينات
Multiple sclerosis	تصلب متعدد
Vaccination	تطعيم (تحصين ـ تلقيح)
Recognition of antigen by T-cells	تعرف على الأنتيجين بواسطة خلايا ـ ت
Secondary antigen-antibody reaction	تفاعل الأنتيجين – الجسم المضاد الثانوي
Polymerase chain reaction (PCR)	تفاعل سلسلة إنزيم البلمرة (بي سي آر)
Transfusion reaction	تفاعل نقل الدم
Cross reactivity of antibody	تقاطعية (تصالبية) تفاعل الجسم المضاد
Coomb's and Gill classification	تقسيم كومبس وجل
RNA virus replication	تكاثر فيروسات ح ن ر
Cluster of differentiation (D)	تكتل التمايز (سي دي)
Development	تكشف
immune system	الجهاز المناعي
B–lymphocytes	الخلايا الليمفاوية – ب
T–lymphocytes	الخلايا الليمفاوية ـ ت
Paratope	تكوين شبيه
Sequential epitope	تكوين فوقي تتابعي
Domains of antibody	تكوينات أساسية للجسم المضاد
Epitopes	تكوينات فوقية (تكوينات أساسية)
	تلزن دموي Haemagglutination
inhibition	تثبيط
inhibition tests	اختبار التثبيط
Regulation of complement activity	تنظيم نشاط المكمل
Lambda chain diversity	تنوع سلسلة لامدا
Donar matching	توافق المانح
Toxoids	توكسويدات (سموم بكتيرية)

توكسوبلازما جونيدياي — Toxoplasma gonidii

تيوبركيولين — Tuberculin

ج

أ٥جاذب كيميائي سي — Chematoxin C5a

جذب كيميائي — Chematoxis

جسم داخلي — Endosome

جسم محتو على إنزيمات محللة للبروتين — Protosome

جسم ملتقم — Phagosome

جسم ملتقم محلل — agolysosome

جلوبيولين مناعي-أ — Immunoglobulin A (Ig A)

جلوبيولين مناعي-ج — Immunoglobulin G (Ig G)

جلوبيولين مناعي-د — Immunoglobulin D (Ig D)

جلوبيولين مناعي-م — Immunoglobulin M (Ig M)

جلوبيولين مناعي-هـ — Immunoglobulin E (Ig E)

جينات الاستجابة المناعية (اختصارها آي آر) — Ir genes

جينات إنزيم نازع أمين أدينوسين — Adenosine deaminase gene

جينات سرطانية — Oncogenes

سرطانية خلوية — Cellular oncogenes

جينات السلسلة الثقيلة للجسم المضاد — Heavy chain genes of antibody

جينات السلسلة الخفيفة للجسم المضاد — Light chain genes & antibody

ح

حالة الإفراز والافرازي — Secretory state and secretory

حاملات — Carries

حديث الولادة — Neonatal

حساسية — Allergy

حصبة — Measles

حصبة ألمانية — Rubella

حصبة ألمانية ولادية — Congenital rubella

حماية مجرى الدم من الفيروسات — Blood stream protection from viruses

حمرة أرجوانية ناتجة عن دواء سيدورميد — Sedormid purpura

حمض أراكيدونيك — Arachidonic acid

حمض تيكويك — Teicohoic acid

حمل (فصل) كهربي مناعي — Immunoelectrophoresis

خ

خراج (دمل) — bcess

خلايا إيوسينوفيلية (حامضية) — Eosinophil

خلايا بلازما (منتجة للأجسام المضادة) — Plasma cells

خلايا ت المساعدة — Helper T-cells

خلايا حبيبية — Granulocytes

خلايا حلمية — Mast cells

خلايا الدم البيضاء — Leucocytes

خلايا ذاكرة — Memory cells

خلايا قاتلة — Killer cells

خلايا قاتلة طبيعياً (إن كيه) — Natural Killer Cells (N.K)

خلايا قاتلة منشطة بالليمفوكاين (اختصارها = لاك) — LAK cells

خلايا قاعدية — Basophil

خلايا لاقمة (مبتلعة ـ آكلة) — Phagocytes

خلايا لاقمة وحيدة النواة — Mononuclear phagocytes

خلايا لانجرهانز — Langerhans' cells

خلايا ليمفاوية — Lymphocytes

خلايا متعادلة — Neutrophils

خلية – ب — B – Cell

- تقديم الأنتيجين — - in antigen presentation
- التكوينات الفوقية — - epitopes
- التكثف (التكوين) — - development
- التنشيط — - activation

ذاتية التفاعل	- autoreactive
مستقبل	- receptor
خلية - ب الليمفاوية	B-lymphocytes
خلية - ت	T-cell
خلية - ت الليمفاوية	T-lymphocyte

د

داء الفيل	Elephantiasis
دم	Blood
مجموعات	groups
إم إن إس	MNS
توزيع الأنتيجينات	antigenes distribution
دفى	Duffy
دييجو	diego
ريزاس	rhesus
كيد	Kidd
كيل	Kell
لوثيران	Lutheran
لويس	Lewis
مانحون عامون	Universal donors
مستقبل عام	universl recipient
نظم	systems
نقل الدم والاستعداد للإصابة	transfusion and susceptibility
دنجي (فيروس ومرض)	Dengue

ذ

ذاكرة مناعية	Immunological memory

ز

زراعة الجنين المتباين	Allograft foetus
زرع (نقل) الأعضاء	Transplantation

زوائد إطار الجسم المضاد	Framework residues of antibody
زيادة الخلايا الإيوسينوفيلية في الإصابة الطفيلة	Eosinophilia in parasitic infection

س

سالمونيللا تايفي	Salmonella typhi
سام للخلايا	Cytotoxin
سايتوكاينات	Cytokines
سايكلوسبورين (مثبط مناعي)	Cyclosporin
سخونة (حمى)	Pyrexia
سرطان حبيبي	Granuloma
سرطان نخاع العظام المتعدد	Multiple myeloma
سلسلة جيه	J – Chain
سلسلة خفيفة	Light chain
سلسلة غير متباينة	Invariant chain
سم الدفتريا (الخناق)	Diphtheria toxin
سم ليمفي	Lymphotoxin
سموم الحساسية	Anaphylatoxins
أعراض والتهاب الحويصلات الهوائية	symptoms and alveolitis
سمية (قتل) الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية (اختصارها ايه دي سي سي)	Antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC)

ش

شبه غدة	Paracrine
شراسة	Virulence
شرسون (عدوانيون)	Agressins
شف (نشف) غربي (ويسترن)	Western blot

ص

صدمة الحساسية	Anaphylactic shock
صدمة الكائنات الممرضة	Septic shock
صفائح دموية	Platelets

ط

طحال	Spleen
طفرة جسدية	Somatic mutation

ظ

ظاهرة منطقة الاستقرار	Prozone phenomenon

ع

عائل متسامح	Compromised host
عدم الاتزان الحركي والتبقع الأحمر الوراثي	Hereditary ataxia telangiectasia
عديدات السكر المحفظية	Capsular polysaccarides
عَرَض (متلازمة) جود باستير	Good pastures syndrome
عَرَض (متلازمة) الخلية الليمفاوية الكسولة	Lazy leucocyte syndrome
عَرَض (متلازمة) ريتر	Reiter's syndrome
عقد ليمفاوية	Lymphnodes
علاج بالتثبيط المناعي	Immunosuppressive therapy
عقدة تضخم المكمل (المتمم)	Amplification loop of complement
علاج بالجينات	Gene therapy
علاج مناعي غير نوعي	Non-specific immunotherapy
علاج مناعي للسرطان	Cancer immunotherapy
عوامل استحثاث المستعمرة (سي إس إف)	Colony stimulating factor

غ

غدة زعترية	Thymus
غدة صماء	Endocrine
غدة هرمونات ذاتية	Autocrine
غمد ليمفي حول شرياني (اختصاره بالز)	Periarteliolar lymphoid sheath (PALS)

ف

فرط الحساسية	Hypersensitivity
المتأخرة٤فرط حساسية خلايا سي دي	Delayed hypersensitivity CD4

Autoimmune haemolytic anaemia	فقر الدم التحللي ذاتي المناعة
Virus	فيروس
Epstein-Barr virus	فيروس إيشتاين - بار
Echorirus	فيروس أكو
Hepatitis B Virus	فيروس الالتهاب الكبدي - ب
Measles virus	فيروس الحصبة
Murine leukemia viruses	فيروسات لوكيميا الفئران
Rubella virus	فيروس الحصبة الألمانية
Enveloped RNA viruses	فيروسات ح ن ر المغلفة
Human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1)	فيروس خلية - ت البشرية اللوكيمي نوع - ١ (إتش تي إل في - ١)
Respiratory syncytial virus	فيروس الدمج الخلوي التنفسي
Poliovirus	فيروس شلل الأطفال
Flavivirus	فيروس صفراوي (فلافي)
Togavirus	فيروس عبائي (توجا)
Adenovirus and MHC expression	فيروس الغدد (أدينو) والتعبير عن معقد التوافق النسيجي الأعظم
Herpes simplex virus	فيروس القوباء البسيط
West Nile virus	فيروس غرب النيل
Coxsackie virus	فيروس كوكساكي
Lymphocytic choriomeninigitis virus	الخلايا الليمفاوية والتهاب السحايا
SV-40	فيروس مسبب الفراغات في القرود (إس في - ٤٠)
Human immuno deficiency virus (HIV)	فيروس نقص المناعة المكتسبة (إتش آي في)
Newcastle disease virus	فيروس مرض نيوكاسل (فرة الدجاج)
Reoviruses and macrophages	فيروسات ريو واللاقمات الكبيرة
Retroviruses	فيروسات عكسية (رجعية)
Transforming viruses	فيروسات محولة
viral	فيروسي

ق

قابلة للإصابة (للعدوى)	Susceptibility
قاتلات الخلايا البيضاء (ليكوسيدينات)	Leucocidins
قتل معتمد على الأكسجين	Oxygen dependent killing
قش متعفن	Mouldy hay
قطعة متبلورة (اختصار)	Fc (Crystalline Fragment)

ك

كامنة	Latent
كائنات معايشة	Commensal organism
كائنات ممرضة انتهازية	Opportunistic pathogens
كائنات ممرضة داخل خلوية	Intracellular pathogens
كائنات مولدة للتسمم	Toxogenic organisms
كوريني باكتيريام دفثيري	Corynebacterium diphtheride
كوليرا	Cholera

ل

لاقمات (مبتلعات) كبيرة	Macrophages
لاقمات كبيرة مستوطنة (مستقرة)	Resident macrophages
لطخ (بُطَش) باير	Peyer‘s patches
لقاح (طعم)	Vaccine
لقاح حي	Live vaccine
لقاحات الجذام	Leprosy vaccines
لقاحات الحصبة الألمانية	Rubella vaccines
لقاحات الحمى الصفراء	Yellow fever vaccines
لقاحات الحمى المعوية	Enteric fever vaccines
لقاحات ذاتية التولد	Autogenous vaccines
لقاح الطاعون	Plague vaccine
لقاح إم إم آر (للحصبة والغدة النكفية والحصبة الألمانية)	MMR vaccine
لقاح ثلاثي (انظر إم إم آر)	Triple vaccine (see MMR)

لوكيميا الخلية الشعرية	Hairy-cell leukemia
ليستريا مونوسايتوجينز	Listeria monocytogenes
ليشمانيا جلدية (مرض)	Cutaneous leishmaniasis
ليكوترايينات	Leucotrienes
ليمفوكاينات	Lymphokines

م

مانح	Donor
(الجلوبيولين الدقيق)٢مايكروجلوبيولين بيتا -	B ٢ microglobulin
مايكو باكتيريام ليبري (المسببة للجذام)	Mycobacterium leprae
مايكو بلازما أرثريتيدس	Mycoplasma arthritidis
مايكوبلازما منتجة لمولد انقسام مشارك (مام)	Mycoplasma produced comitogen (MAM)
مايكو بلازما مولدة الانقسام (مام)	Mycoplasma mitogen
متلازمة (عرض) شيدياك هيجاش	Chidiak-Higashi syndrome
مجموعات دم لوثيران	Lutheran blood group
محافظ (علب)	Capsules
محسسون	Opsonins
محفظة عديدة الريبيتول	Polyribitol capsule
محلل ليستيريا	Leisterolysin
مراكز أمية للخلايا في العقد الليمفاوية	Germinal centers of lymphnodes
مرض البلهارسيا	Schistosomiasis
مرض التحلل الدموي في الأطفال حديثي الولادة	Haemolytic disease of newborne
مرض الخلية المنجلية	Sicke cell disease
مرض الذئبة الحمراء الجهازية	Systemic lupus erythematous (SLE)
مرض رئة الفلاح	Farmers lung disease
مرض الروماتويد المناعي	Immune rheumatoid disease
مرض السكر (البول السكري)	Diabetes mellitus
مرض الفيروسات نازعة غشاء الخلايا العصبية	Demyelinating disease viruses
مرض ضعف العضلات (مناعة ذاتية)	Myasthenia gravis

مرض عيوب النقص المناعي الإبتدائي	Immune deficiency primary defect
مرض المصل	Serum sickness
مرض نازعي قلف الآسر	Maple bark strippers disease
مرض الورم المحبب المزمن	Chronic granulomatous disease
مرض ليشمانيا	Leishmaniasis
مرض هاشيموتو	Hashimoto's disease
مسار بديل للمكمل	Alternative pathway of complement
مسار تقليدي للمكمل	Classical pathway of complement
مستقبل	Recipient
مستقبلات متعددة للجلوبيولين المناعي	Poly Ig receptors
مستقبل أستيل كولين	Acetylcholine receptor
مشتق البروتين المنقى (اختصار بي بي دي)	PPD
مصل مضاد	Antiserum
مضادات السموم	Antitoxins
مضاد الجلوبيولين	Antiglobulin
اختبار	- test
مصل	- serum
– مضاد الخلية الليمفاوية	antilymphocyte
الأجسام المضادة	- antibodies
المصل والأورام	- serum and tumours
معادلة الفيروسات	Neutrilization of viruses
معاودات الارتباط المتغير للجسم المضاد	Variable recombination of antibody
معايرات الإشعاع المناعي	Radioimmunoassays
معايرات الهرمون عديد الببتيد	Polypeptide hormone assays
معايرة مناعية بالإنزيم المرتبط (إليزا)	Enzyme-linked immuno assay
معزز (محسن)	Adjuvant
معقدات مناعية	Immune complexes
معقد التوافق النسيجي الأعظم	Major histocompatibility complex (MHC)

معوقون	Impedenes
مقاومة الأورام للعقاقير المتعددة	Multidrug resistance of tumours
مقاومة للهضم الداخل خلوي	Resistance of intracellular digestion
مكمل (متمم)	Coplements
اختبار	- test
استخدام المستقبل	- receptor use
تثبيط	- inhibition
عقدة (أنشوطة) التضخيم	- amplification loop
التحلل الوسيط بـ	- mediated lysis
التنشيط بالجسم المضاد	- activation by antibody
سموم فرط الحساسية	- anaphylatoxins
العيوب في المكمل	- defects in
في مرض الخلية المنجلية	- in sickle cell disease
المسار البديل	- alternative pathway
المسار التقليدي	- classical pathway
الوظائف	- functions
كمحسسين	- as opsonins
معقد هجوم الغشاء	- membrane attack complex
نظام اختبارات لـ	- system tests for
ملاريا	Malaria
ملزن دموي فيروسي	Haemagglutinin viral
مناطق عالية التباين للجسم المضاد	Hypervariable regions of antibody
مناعة	Immunity
والأنتيجينات المفصولة (المحجوزة)	and sequestered antigen
والتهاب المفاصل الروماتيدي	and rheumatoid arthritis
وبروتينات الصدمة الحرارية	and heat shock proteins
وتنشيط النسائل	and polyclonal activation
خلوية (وسيطة بالخلية)	Cellular

خارج خلوية بالبكتريا	extracellular bacterial
ذاتية	Auto
إطلاقها	trigger of
والشبكة المناعية	and immune network
والعوامل الوراثية	and genetic factors
مناعة مكتسبة	Acquired immunity
مناعة مكتسبة سالبة	Passive acquired immunity
مناعة مكتسبة نشيطة	Active acquired immunity
مولد انقسام	Mitogen
منشئات	Progenitors
مولد حرارة داخلي	Endogenous pyogen
مولد مناعي	Immunogen
ميل	Affinity
للأجسام المضادة	of antibodies
للنضج	Maturation

ثانيًا : إنجليزي – عربي

A

ABO	أب صفر (مجموعات الدم)
and disease susceptibility	والاستعداد للإصابة بالمرض
antigens	والأنتيجينات (مولدات الضد ـ مستضدات)
ADCC	سمية (قتل الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيطة بالخلية)
and viral immunity	والمناعة الفيروسية
in type 2 hypersensitivity	في فرط الحساسية نوع -٢ (التحسس الزمرة التالية)
AIDS	الأيدز (اختصار يعني متلازمة نقص المناعة المكتسبة)
clinical features	الملامح الإكلينيكية (السريرية)
therapeutic measures	الوسائل العلاجية
vaccines	اللقاحات (الطعوم)
virus	الفيروس
and adaptation	والتكيف
immunity	المناعة
ATP-binding cassettes (ABC)	أ .ث . فو أشرطة الارتباط (أيه بي سي)
Abscess	خراج
Acetylcholine receptor	مستقبل أسيتيل كولين
Activated macrophage	اللاقمة الكبيرة المنشطة
Active acquired immunity	المناعة المكتسبة النشيطة
Acute infections	الإصابات (العدوى) الحادة
Adenosine deaminase gene	چين إنزيم نازع أمين أدينوسين
Adenovirus and MHC expression	الفيروس الغدي (أدنو) والتعبير عن معقد التوافق النسيجي الأعظم
Adherence	الالتصاق
and fimbriae	والأهداب
and pili	والأوبار

البكتريا	bacteria
المعزِّز (المحسن)	Adjuvant
النقل بالتبني	Adoptive transfer
الميل	Affinity
النضج	maturation
للأجسام المضادة	of antibodies
نقص جلوبيولينات جاما النوع السويسري	Agammaglobulinaemia Swiss-type
العمر والاستعداد للإصابة	Age and susceptibility
التلزن (التلازن - التجمع - التراص)	Agglutination
الاختبارات	tests
الشرسون (العدوانيون)	Aggressins
الاستبعاد متعدد البدائل	Allelic exclusion
التهاب الحويصلات الهوائية التحسسي	Allergic alveolitis
الحساسية	Allergy
الاختبارات الإكلينيكية (السريرية)	clinical tests
الأنتيجينات (مولدات الضد - المستضدات)	antigens
العائلي	familial
دور الجلوبيولين المناعي - هـ (آي جي إي)	role of IgE
العلاج	therapy
كزراعة الجنين المتباين	Allograft feuts as
النوع المتباين من الجسم المضاد	Allotype of antibody
إنترفيرون ألفا والأورام	Alpha interferon and tumours
المسار البديل للمكمل (المتمم)	Alternative pathway of complement
عقد تضخيم المكمل (المتمم)	Amplification loop of complement
صدمة الحساسية	Anaphylactic†shock
سموم الحساسية	Anaphylatoxins
والتهاب الحويصلات الهوائية	and alveolitis
الأعراض	symptoms
الأجسام المضادة	Antibodies

الميل	affinity
نضج الميل	affinity maturation
النوع المتباين	allotype
تفاعل الأنتيجين (المستضد)	antigen interaction
مضاد الخلية الليمفاوية	antilymphocyte
الأقسام	classes
تنشيط المكمل	complement activation
تحويل القسم	class switch
مناطق التحديد المكملة(سي دي آر)	complementary determining regions (CDR)
الكامل	complete
التفاعلية التقاطعية (التصالبية)	cross-reactivity
التنوع	diversity
الارتباط غير الدقيق	impercise joining
منطقة إضافة الأمين	N region addition
التكوينات الرئيسية	domains
جزء القطعة المتبلورة	Fc portion
قطع	fragments
الجزئيات الطرفية للإطار	framework residue
جينات السلسلة الثقيلة	heavy chain genes
منطقة متصلة	hinge region
المناطق شديدة التباين (التغير)	hypervariable regions
النوع الذاتي (الخاص - المميز)	idiotype
المناعة ضد الڤيروسات	immunity to viruses
في الإصابات الطفيلية	in parasitic infections
في زرع الأعضاء	in transplantation
غير الكامل	incomplete
الأجسام المضادة المناظرة	isoantibodies
ملزنات الدم المناظرة	isohaemagglutinins

النوع المناظر	isotype
سلسلة چيه	J. chain
چينات سلسلة كابا	kappa chain genes
سلاسل كابا الخفيفة	kappa light chains
چينات سلسلة لامدا	lambda chain genes
سلاسل لامدا الخفيفة	lambda light chains
مستويات	levels
چينات السلسلة الخفيفة	light chain genes
مرتبط بالغشاء	membrane bound
وحيد النسيلة	monoclonal
التعادل	neutralization
المحسسون (الطاهون - الأجسام المضادة المغلفة)	opsoninins
التكوين الفوقي الشبيه	paratope
التفاعلات في التشخيص	reactions in diagnosis
المفرزة	secreted
طفرة جسدية	somatic mutation
تراكيب	structures
تخليق أو تكوين	synthesis
التباين	variability
معاودات الارتباط المتباينة	variable recombinations
الأنتيچين (المستضد - مولد الضد)	Antigen
أ ب صفر (مجموعات دم الإنسان)	ABO
التكوين الفوقي لخلية - ب	B-cell epitope
الارتباط بواسطة الجسم المضاد	binding by antibody
جنيني سرطاني	carcinoembryonic
حامل	carrier
التكوينات الفوقية التشكيلية	conformational epitopes
تقاطعية التفاعل (تصالبية)	cross reacting

epitopes	تكوينات فوقية (أساسية)
fate of	مصير
Forssman	فورسمان
H - 2	إتش -٢ (هـ - ٢)
hapten	هابتين (محدد أنتيچيني - محدد مستضدي - أنتيچين غير تام)
heterophile	متباين
histocompatibility	التوافق النسيجي
HLA	أنتيچين الخلايا البيضاء البشرية
Ia	آي أيه (منطقة چينات - التوافق النسيجي الأعظم)
modulation	تحوير
of leucocytes	للخلايا البيضاء
of microorganisms	للكائنات الدقيقة
of platelets	للصفائح الدموية
of tumours	للأورام
presentation	تقديم
by B-cells	بواسطة (خلايا - ب)
MHC class I	معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم - ١
MHC class II	معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم - ٢
of viruses	للڤيروسات
processing -	تجهيز - إعداد - تصنيع
endogenous antigen	الأنتيچين الداخلي المنشأ
exogenous antigen	الأنتيچين الخارجي المنشأ
ragweed† -	عشبة الجويد
recognition -	التعرف
by B-cell	بواسطة خلية - ب
by T-cell	بواسطة خلية - ت
role of MHC	دور معقد التوافق النسيجي الأعظم
sequential epitopes -	التكوينات الفوقية المتتابعة

sequestered -	المعزولة أو المحجوزة
specificity of-	نوعية لـ (تخصصية لـ)
superantigens -	الأنتيجينات المتفوقة
T-cell epitopes	التكوينات الفوقية لخلية - ت
thymus -	الغدة الزعترية (التيموسية)
dependent-	معتمدة على
independent-	مستقلة عن
toxoids	السموم البكتيرية (توكسيدات)
transplantation	زرع أعضاء (شتل - نقل الزرع)
Antigenic	أنتيجيني
determinants-	محددات
drift and viruses-	الانحراف والفيروسات
shift and viruses-	التغير والفيروسات
specificity-	النوعية
Antiglobulin	مضاد الجلوبيولين
serum-	مصل
test-	اختبار
Antilymphocyte	مضاد الخلية الليمفاوية
antibodies-	الأجسام المضادة
serum and tumours-	المصل والأورام
Antinuclear factor test	اختبار العامل الضد نووي
Antiserum	مصل مضاد
Antitoxins	مضادات السموم
Arachidonic acid	حمض أراكيدونيك
Arthritis	التهاب المفاصل
experimental	التجريبي
rheumatoid	الروماتويدي
Autocrine	غدة هرمونات ذاتية
Autogenous vaccines	لقاحات ذاتية التولد

Autoimmune haemolytic anaemia	فقر الدم التحللي الذاتي المناعة
Autoimmunity	المناعة الذاتية
and immune network-	والشبكة المناعية
genetic factors-	العوامل الوراثية
heat shock proteins-	بروتينات الصدمة الحرارية
polyclonal activation-	التنشيط عديد النسائل
rheumatoid arthritis-	التهاب المفاصل الروماتويدي
sequestered antigens-	الأنتيجينات المفصولة (المحجوزة)
triggers in-	إطلاقها في

B

B-cell	خلية – ب
activation-	تنشيط
antigen recognition-	التعرف إلى الأنتيجين
autoreactive-	ذاتية التفاعل
development-	التكشف (تكوين)
epitopes-	التكوينات الفوقية
in antigen presentation-	في تقديم الأنتيچين
interleukins role of-	دور الإنترليوكينات في
receptor-	مستقبل
B-lymphocyte†©see B-cell)	الخلية الليمفاوية – ب (انظر خلية – ب)
-microglobulin β_2	مايكروجلوبيولين – بيتا٢
Bacteria	البكتيريا
and defence mechanisms-	وآليات الدفاع
and phagocyte receptor-	ومستقبل الالتقام الخلوي (الابتلاع)
dysentry causing-	إحداث الدوسنتاريا (الزحار)
extracellular immunity to-	المناعة الخارج خلوية ضد
Bacterial	البكتيري
adherence-	الالتصاق

الاتصال	attachment-
المحافظ (العلب)	capsules-
الجدار الخلوي	cell wall-
الأسواط	flagellae-
الإصابة	infection-
المعقدات المناعية للإصابات	infections immune complexs-
الالتهاب السحائي	meningitis-
آليات البقاء	survival mechanisms-
البكتيرويدات	Bacteroids
الببتيدات القاعدية	Basic polypeptides
الخلايا القاعدية (البيضاء)	Basophils
مرض الرئة لهواة تربية الطيور	Bird fancier's lung disease
مجموعات الدم	Blood groups
والاستعداد للإصابة	and susceptibility-
توزيع الأنتيجينات	antigens distribution-
دييجو	Diego-
دفي	Duffy-
كيل	Kell-
كد	Kidd-
لويس	Lewis-
لوثيران	Lutheran-
إم إن إس	MNS-
ريزاس	rhesus-
نظم	systems-
نقل الدم	transfusion-
مانحون عامون	universal donors-
مستقبل عام	universal recepient-
حماية مجري الدم من الفيروسات	Blood stream protection from viruses
نخاع العظام	Bone marrow

Bruton immunodeficiency	النقص المناعي براتون
Burkitt's lymphoma	السرطان الليمفاوي بيركيت
convertase C_3	إنزيم محول سي٣ (جزء من المكمل)

C

Cancer immunotherapy	العلاج المناعي للسرطان
Capsular polysaccharides	عديدات التسكر المحفظية
Capsulate bacteria and phagocytosis	البكتريا المحفظية والالتقام الخلوي (الابتلاع)
Capsules	المحافظ
and virulence	والشراسة (الضراوة)
bacteria	البكتيرية
Carcinoembryonic antigen	الأنتيجين السرطاني الجنيني
Carrier effect	تأثير الحامل
Carriers	الحاملات
CD3	سي دي -٣
CD4	سي دي -٤
CD8	سي دي -٨
Cell mediated	الوسيطة بالخلية
cytotoxicy	السمية الخلوية (القتل الخلوي)
immunity	المناعة
and macrophages	واللاقمات الكبيرة (البلاعم الكبيرة)
parasites	الطفيليات
tests for	اختبارات لـ
Cellular oncogenes	الجينات المولدة للسرطان الخلوي
Cerebral malaria and TNF	الملاريا المخية - عامل تقرح الورم (تقرح - نخر)
Chagas' disease vaccines	لقاحات مرض تشاجاس
Chediak-Higashi syndrome	متلازمة (عرض) شيدياك وهيجاشي
Chemotaxin	الجاذب الكيميائي
Chemotaxis	الجذب الكيميائي
Cholera	الكوليرا
toxin	سم

لقاحات	vaccines
مرض الورم المحبب المزمن	Chronic granulomatous disease
الإصابات	infections
تحول القسم (الأجسام المضادة)	Class switch
المسار التقليدي للمكمل	Classical pathway of complement
نظرية الانتخاب النسيلي	Clonal selection theory
تكتل التمايز (سي دي) = أنتيجينات على سطح الخلايا	Cluster of differentiation (CD)
عوامل استحثاث المستعمرة (سي إس إف)	Colony stimulating factors (CSF)
الكائنات المعايشة	Commensal organisms
المكمل (المتمم)	Complement
التنشيط بالجسم المضاد	- activation by antibody
المسار البديل	- alternative pathway
عقدة التضخيم (أنشوطة)	- amplification loop
سموم فرط الحساسية	- anaphylatoxins
كمحسسين	- as opsonin
المسار التقليدي	- classical pathway
العيوب في	- defects in
اختبار التثبيت	- fixation test
الوظائف	- functions
في مرض الخلية المنجلية	- in sickle cell disease
التثبيط	- inhibition
وسيط التحلل	- mediated lysis
معقد هجوم الغشاء	- membrane attack complex
استخدام المستقبل	- receptor use
المستقبلات	- receptors
نظام اختبارات لـ	system tests for
تكميلية المناطق المحددة	Complementarity determining regions
للجسم المضاد	of antibody
الجسم المضاد الكامل	Complete antibody

English	العربية
Compromised host	عائل متسامح (متساهل)
Conformational epitopes of antigen†	تشكيل التكوينات الفوقية للأنتيچين
Congenital rubella	الحصبة الألمانية الخلقية
Coombs'	كومبس
- and Gell classification	وتقسيم چل
- antiglobulin test	الاختبار المضاد للجلوبيولين
- test,	اختبار
Copro-antibodies	أجسام مضادة – الغائط
Corynebacterium diphthaeriae,	كوريني باكتيريام دفتيري (الاسم العلمي لبكتريا الدفتريا)
Coxsackie virus	ڤيروس كوكساكي – نسبة لمدينة كوكساكي بنيويورك
Cross-reacting antigens	أنتيچينات متقاطعة التفاعل (يوجد بينها قرابة)
Cross-reactivity of antibody	تقاطعية (تصالبية) تفاعل الجسم المضاد (توجد قرابة)
CSF	اختصار يعني عامل استحثاث المستعمرة (سي إس إف)
see clonony stimulating factors	انظر عوامل استحثاث المزرعة
Cutaneous leishmaniasis.	مرض ليشمانيا الجلد
Cyclosporin	سيكلوسبورين – مثبط مناعي
Cytokine network	نظام شبكة السايتوكاين
Cytokines,	السايتوكاينات
- and viral replication	تكاثر الڤيروس
list of-	بيان بها
- synergistic effects	التأثيرات المتآزرة
Cytotoxic,	سمية خلوية (قاتل للخلايا)
- drugs	عقاقير
- T-cell,	خلية – ت
- tests,	اختبارات

D

English	العربية
Defective innate immunity	المناعة الطبيعية (الأصلية) الناقصة
Defence mechanisms and bacteria.	آليات الدفاع والبكتيريا

Delayed	متأخرة
- hypersensitivity CD4 celfs	فرط حساسية خلايا سي دي – ٤
- type hypersensitivity	نوع فرط الحساسية
Demyelinating disease viruses in	مرض الفيروسات نازعة غشاء الخلايا العصبية في
Dengue	الدنجي (فيروس ومرض)
- haemorrhagic fever,	حمى النزف الدموي
- virus	فيروس
Development	تكشف (تكوين)
B-lymphocytes, -	الخلايا الليمفاوية – ب
immune system -	الجهاز المناعي
T-lymphocytes†-	الخلايا الليمفاوية – ت
Diabetes mellitus,	مرض السكر (البول السكري . السكري)
Diego blood groups	مجموعات الدم دييجو
Diphtheria toxin,	سم الدفتيريا (الخناق)
Disease susceptibility and ABO	الاستعداد للمرض ومجموعات الدم أ ب صفر
Diseases iatrogenic	الأمراض الطبية (ناتجة عن أخطاء طبية أو علاجية)
DNA ases,	الإنزيمات المحللة لـ ح ن د
Domains of antibody	التكوينات الأساسية للجسم المضاد
Donor matching	توافق المانح
Duffy blood groups	مجموعات الدم دوفي (مجموعات دم صغيرة)
Dysentery causing bacteria,	البكتيريا المسببة للدوسنتاريا (الزحار)

E

Echovirus	فيروس إكو (اختصار) = إكو
Ehrlich	إيرليش
Elephantiasis	داء الفيل
ELISA	إليزا (اختصار)
Encapsulated bacteria	البكتيريا المحفظية
Endocrine	الغدة الصماء

Endogenous	داخلي
- antigen processing	تجهيز الأنتيچين
- pyrogen	مولد الحرارة
Endosome,	جسم داخلي
Enteric fever vaccines for,	لقاحات الحمى المعوية لـ
Enveloped RNA viruses,	ڤيروسات ح ن ر المغلفة
Enzyme linked immunoassay	المعايرة المناعية بالإنزيم المرتبط (إليزا)
Eosinophilia in parasitic infection	زيادة الخلايا الإيوسينوفيلية في الإصابة الطفيلية
Eosinophils	الخلايا الإيوسينوفيلية (الحامضية)
Epidemics and influenza virus	الوبائيات وڤيروس الإنفلونزا
Epithelial attachment,	اتصال الخلايا الطلائية
Epitopes,	التكوينات الفوقية (الأساسية)
Epistein-Barr virus	ڤيروس إبشتاين - بار
Erythema	الاحمرار
- induratum	المتصلبة (المتحجرة)
- nodosum	المتعقدة
Evasion mechanisms,	آليات المرواغة
Exogenous antigen processing	تجهيز الأنتيچين خارجيا
Extracellular bacteria immunity to	المناعة الخارج خلوية للبكتيريا لـ

F

Farmers' lung disease,	مرض رئة الفلاح
Farr test	اختبار فار
Fc	اختصار يعني القطعة المتبلورة
- portion of antibody	جزء من الجسم المضاد
- receptors	مستقبلات
- on mast cell	على الخلية الحلمية
Fetal antigens maternal response to	الاستجابة الأموية للأنتيچينات - الجنينية
Fetus as an allograft	الجنين كزراعة عضو متباينة

مرض فيلاريا	Filariasis,
الأسواط البكتيرية	Flagellae bacterial
ڤيروس صفراوي (فلاڤي)	Flavovirus
قياس الانسياب الخلوي	Flow cytometry
الوميض المباشر وغير المباشر	Fluorescent direct and indirect,
أرقام (علامات) وميضة	Fluorescent labels,
أنتيچين فورسمان	Forssman antigen
زوائد إطار الجسم المضاد	Framework residues of antibody
الإصابات الفطرية	Fungal infections

G

إنترفيرون (متداخل) جاما	Gamma interferon
العلاج بالچينات	Gene therapy
توليد استجابة مناعية	Generation of immune response
علامات وراثية على الأجسام المضادة	Genetic markers on antibodies,
المراكز الأمية للخلايا في العقد الليمفاوية	Germinal centres of lymph nodes
عرض جود باستير	Goodpasture's syndrome
زراعة (عضو أو نسيج)	Graft
آليات الرفض	rejection mechanisms
المرض ضد العائل	versus-host disease
الخلايا الحبيبية	Granulocytes
السرطان الحبيبي	Granuloma
مرض جريڤز	Graves' disease

H

اتش -٢ (اختصار يعني موقع التوافق النسيجي -٢)	H-2
أنتيجينات موقع التوافق النسيجي -٢	- antigens
موقع التوافق النسيجي -٢ في زرع الأعضاء	- locus in transplantation
اتش آي في (اختصار لڤيروس الأيدز)	HIV

- immunity to	المناعة ضد الأيدز
HLA	إتش إل أيه (اختصار يعني الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ)
- antigens	أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية
- locus in transplantation	موقع أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية في زرع الأعضاء
HTLV-1	إتش تي إل ڤي -١ (ڤيروس يصيب الخلايا الليمفاوية - ت البشرية من عائلة الأيدز)
Haemagglutination	التلزن الدموي
- inhibition†(HI)	تثبيط
- inhibition tests	اختبارات تثبيط
Haemagglutinin viral,	الملزن الڤيروسي
Haemolytic disease of newborn	مرض التحلل الدموي لدى الأطفال حديثي الولادة
Haempophilus influnzae polyribitol capsule	هيموفيلاس إنفلونزي: المحفظة عديدة الريبيتول
Hairy-cell leukemia	لوكيميا الخلية الشعرية
Hapten/carrier effect	هابتين/ تأثير الحامل
Hashimoto's disease,	مرض هاشيموتو
Heat shock proteins	بروتينات الصدمة الحرارية
Heavy chain genes of antibody	چينات السلسلة الثقيلة للجسم المضاد
Helminthes immunity to	المناعة ضد الديدان
Helminthes	الديدان
Helminthes and IgE,	الديدان والجلوبيولين المناعي - هـ
Helper T-cell subsets	تحت مجموعات خلية ـ ت
Helper T-cells	خلايا ـ ت
- lymphokine production	إنتاج الليمفوكاين
Hepatitis B virus	ڤيروس الالتهاب الكبدي ـ ب
- immune complexes	المعقدات المناعية
- immunity to	المناعة ضد ڤيروس الالتهاب الكبدي ـ ب
Hereditary ataxia telangiectasia	عدم الاتزان الحركي والتبقع الأحمر الوراثي
Herpes simplex virus,	ڤيروس القوباء البسيط

Heterophile antigen	الأنتيجينات المختلفة (المتباينة)
High	عال
- endothelial venules	وريدات داخل طلائية
- wall endothelium,	جدار الداخل طلائية
Hinge region of antibody	منطقة المفصلة بالجسم المضاد
Histamine	هستامين
Histocompatibility - 2 antigens	أنتيجينات التوافق النسيجى - ٢
Homing receptors of lymphocytes	مستقبلات موجهة على الخلايا الليمفاوية
Host-paraite-relation	علاقة العائل بالطفيل
Human immunodeficiency virus	ڤيروس نقص المناعة المكتسبة
see HIV	انظر إتش إي في
Human	بشري
(HLA) antigens)- leucocyte group A	أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ
- parasites	طفيليات الإنسان
- T-cell leukemic virus type 1	ڤيروس خلية - ت البشرية اللوكيمي نوع - ١
See HTLV-1	انظر إتش تي إل في -أ
Humoral immunity	المناعة السائلية
Hybridoma,	الهجن السرطانية
Hypersensitivity	فرط الحساسية
- delayed type	النوع المتأخر
- metals in	المعادن في
- patch tests	اختبار الدفعة
- prick test	اختبار الوخز
- permulin in	البرميولين في
- roles of chemicals	دور الكيماويات
- tests for	اختبارات لـ
- to penicillin	للبنسيللين
- type I,	نوع - ١
- type II,	نوع - ٢

- type III,	نوع - ٣
- type IV,	نوع - ٤
Hypervariable regions of antibody	المناطق عالية التباين في الجسم المضاد
Hypogamma globulinaemia,	نقص جلوبيولينات جاما في الدم

I

Ia antigens (antigen associated)	الأنتيجينات المرتبطة بالمناعة
Iatrogenic diseases,	أمراض طبية (ناشئة عن خطأ طبي)
Idiotpoe of antibody	التكوين الفوقي المميز للجسم المضاد
Idiotype	النوع المميز (الخاص)
- network	شبكة
- of antibody	للجسم المضاد
IgA,	اختصار الجلوبيولين المناعي -أ
and poliovirus	وڤيروس شلل الأطفال
in mucous secretions	في الإفرازات المخاطية
J chain	سلسلة چيه
protease	إنزيم محلل البروتين
secretory	إفرازي
component	مكون
IgD	اختصار الجلوبيولين المناعي - د
IgE	اختصار الجلوبيولين المناعي - هـ
- and helminth infection	وإصابة الديدان
- and protection	والحماية
- role of allergy,	الدور في الحساسية
IgG	الجلوبيولين المناعي - جـ
- subclasses.	تحت الأقسام
IgM	الجلوبيولين المناعي - م
Immune	مناعي
- complex disease	مرض المعقد المناعي

- complexes	معقدات
- detection of	الكشف عن
- in bacterial infection	في الإصابة البكتيرية
- in hypersensitivity	في فرط الحساسية
- in viral infection,	في الإصابة الڤيروسية
- rheumatoid disease	مرض الروماتويد المناعي
- deficiency primary defects,	عيوب النقص المناعي الابتدائية
- deficiency tests for	اختبارت النقص المناعي لـ
- network in autoimmunity	الشبكة المناعية في المناعة الذاتية
- response	الاستجابة المناعية
- control of,	التحكم في
- by T-cells,	الاستجابة المناعية بواسطة خلية – ت
- by antibody	الاستجابة المناعية بواسطة الجسم المضاد
- by antigen	الاستجابة المناعية بواسطة الأنتيچين
- by complexes	الاستجابة المناعية بواسطة المعقدات
- by idiotype	الاستجابة المناعية بالنوع المتميز
generation of†-	تولد الاستجابة المناعية
genes -	چينات الاستجابة المناعية
primary†-	الاستجابة المناعية الابتدائية
- system development of	تكشف الجهاز المناعي لـ
Immunity	المناعة
- acquired	المكتسبة
- active acquired	المكتسبة النشيطة
- humoral	السائلية
- in infection	في الإصابة
- passive acquired	المكتسبة السالبة
- to helminthes	ضد الديدان
- to hepatitis B virus	ضد ڤيروس الالتهاب الكبدي
- to measles	ضد الحصبة

- to parasites	ضد الطفيليات
- to protozoa,	ضد الأوليات
- to tumours	ضد الأورام
- to viruses	ضد الڤيروسات
Immunization	التحصين
- of travellers	للمسافرين
passive -	السالب
rubella -	ضد الحصبة
Immunodeficiency	النقص المناعي
Burton type	نوع بارتون
clinical aspects	الملامح الإكلينيكية
secondary defects	العيوب الثانوية
Immunodiffusion single radial	الانتشار المناعي الأحادي القطري
Immunoelectrophoresis	الحمل الكهربي المناعي (التفريد ، الفصل)
Immunofluorescence	الوميض المناعي
Immunogens	مولدات المناعة
Immunoglobulins	الجلوبيولينات المناعية
A	أ
D	د
domains	التراكيب الأساسية
E	هـ
G	ج
gene superfamily	العائلة العليا لجين
M,	م
see also Ig and antibody	انظر أيضا الجلوبيولين المناعي والجسم المضاد
Immunohaematology,	علم الدم المناعي
Immunological	مناعي
- enhancement	التحسين (التقوية - التعزيز)
- memory	الذاكرة

علم الأمراض المناعية	Immunopathology
الطفيليات	- parasites
التثبيط (الكبح - الإحباط) المناعي	Immunosuppression
والطفيليات	- and parasites
العلاج بالتثبيط المناعي	Immunosuppressive therapy
العلاج المناعي غير النوعي	Immunotherapy non-specific
المعوقينات	Impedins
الوصل غير الدقيق في تنوع الجسم المضاد	Imprecise joining in antibody diversity
الجسم المضاد غير الكامل	Incomplete antibody
فترة الحضانة والڤيروسات	Incubation period and viruses
الفلورا الداخلية المنشأ	Indigenous flora
الإصابة	Infection
والالتهابات	- and inflammation
وحالة الإفراز	- and secretor state
المناعة في الإصابة	- immunity in
نقل الإصابة بواسطة نقل (حقن) السوائل	- transmission by transfusion
الإصابات	Infections
الحادة	- acute
البكتيرية	- bacterial
المزمنة	- chronic
الفطرية	- fungal
الطفيلية	- parasitic
الڤيروسية	- viral
الالتهابات	Inflammation,
والإصابة (العدوى)	and infection
والخلايا المتعادلة	and neutrophils
الإنفلونزا	Influenza
لقاحات	vaccines
وبائيات الڤيروسات	viruses epidemics,

المادة العضوية المستنشقة	Inhaled organic material
تثبيط تنشيط المكمل	Inhibition of complement activation
المناعة الطبيعية (الفطرية)	Innate immunity
بروتين الطور الحاد	- acute phase protein
عديدات الببتيد القاعدية	- basic polypeptides
المعايشة (الكائنات المعايشة)	- commensals
المكمل(المتمم)	- complement
عيوب (نقائص)	- defects
الإنترفيرونات (المتداخلات)	- interferons,
الإنزيمات المحللة	- lysozymes,
الحواجز الميكانيكية	- mechanical barriers
الفلورا العادية	- normal flora
إفرازات السطح	- surface secretions
ضد الطفيليات	- to parasites
إنترفيرون جاما	Interferon gamma
الإنترفيرونات (المتداخلات – الممانعات)	Interferons
إنترليوكين –١ كمولد داخلي للسخونة	Interleukin -1 as endogenous pyrogen
إنترليوكين ١ الي ١٠	Interleukin 1- to 10
إنترليوكين –٢	Interleukin -2
إنترليوكين – ٤	Interleukin - 4
إنترليوكين – ٥	Interleukin - 5,
إنترليوكين – ٦	Interleukin - 6,
داخلي خلوي	Intracellular
المقاومة للهضم الداخل خلوي	- digestion resistance to
الإنزيمات الداخل خلوية للالتقام الخلوي	- enzymes of phagocytes
الكائنات المرضة الداخل خلوية	- pathogens
سلسلة غير متباينة	Invariant chain
جينات الاستجابة المناعية (اختصارها آي . آر)	Ir genes
الأجسام المضادة المناظرة	Isoantibodies

Isohaemagglutinins	الملزنات الدموية المناظر
Isotype of antibody	النوع المناظر من الجسم المضاد

J

J chain of IgA,	سلسلة جيه للجلوبيولين المناعي - أ

K

Kell blood groups	مجموعات دم كيل
Kidd blood groups,	مجموعات دم كيد
Killer cells,	خلايا قاتلة
LAK cells,	الخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاين (لاك اختصار)

L

Lambda chain diversity	تنوع سلسلة لامدا
Landsteiner	لاند شتاينر
Langerhans' cells	خلايا لانجرهانز
Large granular lymphocytes	الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة
Latent	كامنة
- infection	إصابة
- virus infection	إصابة (ڤيروسية)
Lazy leucocyte syndrome	(عرض) الخلية الليمفاوية الكسولة
Leishmanias	أمراض ليشمانيا
Leprosy vaccines	لقاحات الجذام
Leucocidins	قاتلات الخلايا البيضاء (ليكوسيدينات)
Leucocyte	خلية دم بيضاء
- antigens	أنتيجينات (مستضدات - مولدات الضد - أجسام غريبة)
- grouping	تجميع
- groups	مجموعات
Leukotrienes	ليكوترايينات

Lewis blood groups	مجموعات دم لويس
Light chain	سلسلة خفيفة
- genes of antibody	چينات السلسلة الخفيفة للجسم المضاد
- isotype exclusion	استبعاد النوع المناظر من السلسلة الخفيفة
- of antibody	السلسلة الخفيفة للجسم المضاد
Lipoarabinomannan,	أرابينومانان الدهني (سكر دهني)
Lipopolysaccharide	عديد التسكر الدهني
Listeria monocytogenes,	ليستيريا مونوسايتوچينيز
Listerolysin	محلل ليستيريا
Live vaccines,	لقاحات حية
Lutheran blood groups,	مجموعات دم لوثيران
Lymph nodes,	العقد الليمفاوية
- germinal centeres	المراكز الأمية
- high wall endothelium	الجدار العالي للخلايا الطلائية الداخلية للعقد الليمفاوية
Lymphocyte	خلية ليمفاوية
- activation	تنشيط
- CD3,	سي دي – ٣
- CD4,	سي دي – ٤
- CD8,	سي دي – ٨
- depression and viruses	تثبيط الخلية الليمفاوية بالڤيروسات
- factors in transplants	عوامل الخلية الليمفاوية في زراعة الأعضاء
- function tests	اختبارات وظيفة الخلية الليمفاوية
- homing receptors	مستقبلات التسكين
- mitogens	مولدات الانقسام
- recirculation	دوران
- traffiking	مرور
- transformation test	اختبار تحول
Lymphocytes	خلايا ليمفاوية
- large granular	الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة

فيروس الخلايا الليمفاوية المسبب لالتهاب الأغشية السحائية	Lymphocytic choriomeningitis virus
الليمفاوية	Lymphoid
الخلايا	- cells
الأعضاء	- organs
الابتدائية	primary
الثانوية	secondary
الطحال	spleen
الغدة الزعترية (التيموسية)	thymus
منشئات	- progenitors
جهاز	- system
نسيج	- tissue
نخاع العظام	bone marrow
العقد الليمفاوية	lymph nodes
المرتبط بالأغشية المخاطية	mucosal-associated
المنشطة بالليمفوكاين	Lymphokine activated
الخلايا القاتلة (انظر خلايا «لاك»)	killer cells (see LAK cells)
الليمفوكاينات	Lymphokines,
وفرط الحساسية المتأخرة	and delayed hypersensitivity
وتنشيط اللاقمة الكبيرة	and macrophage activation
السم الليمفي	Lymphotoxin
الأجسام المحللة	Lysosomes
الإنزيم المحلل	Lysozyme



النسيج الليمفي المرتبط بالخلايا المخاطية	MALT (mucus-associated lymphoid tissue)
المايكوبلازما المنتجة لمولد الانقسام	MAM (mycoplasmas produced comitogen)
معقد التوافق النسيجي الأعظم	MHC, (major histocompatibility complex)

- and infection	والإصابة
- antigen expression	التعبير الأنتچيني
- and viral infection	والإصابة القيروسية
- antigens,	الأنتيچينات (مستضدات - مولدات الضد - أجسام غريبة)
- class -I	قسم - ١
- antigen presentation	تقديم الأنتيچين
- genes	الچينات
- class II molecules	
antigen presentation expression of genes	
- invariant chain	السلسلة غير المتباينة
- molecules	الجزيئات
- class III molecules	
- codominance,	السيادة المشتركة
- function	وظيفة
- gene organization	تنظيم الچين
- molecules	جزيئات
- polymorphism	التعدد الشكلي
- T-lymphocyte selection	انتخاب الخلية الليمفاوية - ت
- tissue typing	تنويع نسيج
-unrestricted cytotoxic cells	خلايا سامة - الخلايا غير المحددة
MMR vaccine	لقاح الحصبة والغدة والنكفية والحصبة الألمانية (اختصار)
MNS blood groups	مجموعات الدم ام إن إس
Macrophage	لاقمة كبيرة
- activation	تنشيط
- non-specific	غير نوعية
Macrophage activators.	منشطات اللاقمة الكبيرة
Macrophages.	اللاقمات الكبيرة

المنشطة	- activated
المناعة الوسيطة بالخلية	- cell-mediated immunity
تأثير الإنترفيرون	- effect of interferon
مستوطن (ساكن)	resident
معقد التوافق النسيجي الأعظم	Major histocompatibility complex
(انظر إم إتش سي مختصر)	(See MHC)
الملاريا	Malaria
طفيليات	parasites
مرض خبيث (سرطاني)	Malignant disease
مرض رئة عمال منقوع الشعير	Maltworkers' lung disease
مرض نازعي قلف الآسر	Maple bark strippers disease
وسائط الخلية الحلمية سابقة التكوين	Mast cell preformed mediators
الخلايا الحلمية	Mast cells
مستقبلات القطعة المتبلورة	- Fc receptors
استجابة الأم لأنتجينات الجنين	Maternal response to fetal antigens
الحصبة	Measles
المناعة	- immunity
الاستعداد للإصابة	- susceptibility
الحواجز الميكانيكية للإصابة	Mechanical barriers to infection
غشاء	Membrane
مهاجمة معقد المكمل للغشاء	- attack complex of complement
بروتين العامل المشترك	- cofactor protein
ذاكرة	Memory
خلايا	- cells
مناعية	- immunological
لقاحات الالتهاب السحائي	Meningitis vaccines
المعادن في فرط الحساسية	Metals in hypersensitivity

كائنات ممرضة ميكروبية	Microbial pathogens
أنتيجينات الكائنات الدقيقة لـ	Microorganisms antigens of
اختبار تثبيط الهجرة	Migration inhibition test
ميلشتاين وكوهلر	Milsteien and Kohler
مولدات الانقسام	Mitogens
تحوير الأنتيجينات	Modulation of antigens
وحيد النسيلة	Monoclonal
أجسام مضادة	- antibodies
تطبيقات	- applications
وحيد الكاينات	Monokines
الخلايا اللاقمة وحيدة النواة	Mononuclear phagocytes
مورجنورث	Morgenroth
الأجسام المضادة ضد القش المتعفن	Mouldy hay antibodies to
الاتصال بالأغشية المخاطية	Mucosal attachment
النسيج الليمفي المرتبط بالخلايا المخاطية (اختصار مولت)	Mucosal-associated lymphoid tissue (MALT)
مقاومة الأورام للعقاقير المتعددة	Multidrug resistance in tumours
متعدد	Multiple
سرطان نخاع العظام	- myeloma
التصلب (اختصار التصلب المتعدد)	- sclerosis (MS)
ڤيروسات لوكيميا الفئران	Murine leukemia viruses,
مرض ضعف العضلات (مناعة ذاتية)	Myasthenia gravis,
مايكو باكتيريام - ليبري (المسبب للجذام)	*Mycobacterium leprae*
مايكو بلازما	Mycoplasma
- أرثريتيديس (يسبب التهاب المفاصل)	- arthritidis
مولد الانقسام (اختصار = مام)	- mitogen (MAM)
خلايا نخاع العظام	Myeloid cells,
سرطان نخاع العظام (مايلوما)	Myeloma
- خلايا	- cells,

- protein	- بروتين
Myxoedema	انتفاخ الأغشية المخاطية (مناعة ذاتية)

N

N region additions to antibody diversity	إضافات منطقةN لتنوع الجسم المضاد
NBT test	اختبار تترازوليام النايترو الأزرق (إن بي تي اختصار)
NK cells	الخلايا القاتلة طبيعيا (اختصار إن كيه)
- and transferrin receptor	ومستقبل ترانسفيرين
Natural Killer (NK) cells	الخلايا القاتلة طبيعيا (إن كيه)
Nesseria gonorrhoeae	نيسيريا جونو ريبي (مسبب السيلان)
Neonatal	حديث الولادة
- menengitis stretococcal	- الالتهاب السحائي الاستربتوكوكي
- thymectomy	- إزالة الغدة الزعترية
Neutralizing antibodies	أجسام مضادة معادلة
Neutralization of viruses	معادلة الفيروسات
Neutrophils	الخلايا المتعادلة
- and inflammation	والالتهاب
Newcastle disease virus	فيروس مرض نيوكاسل (يصيب الدجاج)
Nodular vasculitis	التهاب الأوعية العقدي
Non-covalent intermolecular forces	القوى بين الجزيئية غير التساهمية
Non-invasive bacteria	البكتيريا غير المنتشرة
Non-secretors and susceptibility	غير المفرزة والقابلية
Non-specific immunotherapy	العلاج المناعي غير النوعي

O

Occupational hazards vaccines for	لقاحات لمخاطر الوظيفة
Oncogenes	الجينات السرطانية
- and tumours	- والأورام
- viral	- الفيروسية

Oppurtunistic pathogens	الكائنات الممرضة الانتهازية
Opsonins	المحسس
Opsonization by antibody	التحسيس بالجسم المضاد
Optimal proportions	نسب مثالية
Organisms	كائنات
- commensal	– معايشة
- toxigenic	– مولدة للسموم
Oxygen dependent killing	القتل المعتمد علي الأكسجين

P

PALS, (Periarteriolar lymphoid sheath)	الغمد الليمفي حول الشرياني (اختصار بالز)
PCR, (Polymerase chain reaction)	تفاعل سلسلة إنزيم البلمرة (اختصار بي سي آر)
PPD, (Purified protein derivative)	مشتق البروتين المنقى (اختصار بي بي دي)
Papilloma virus,	القيروس الحلمي (بابيللوما)
Papilloma viruses and tumours	القيروسات الحلمية والأورام
Paracrine	شبة غدة
Parasites	طفيليات
- and cell mediated immunity	- والمناعة الوسيطة بالخلية
- and immunosuppression	- والكبح المناعي
- and type 3 hypersensitivity	ونوع ٣ من فرط الحساسية
- human	البشرية
- immunity	مناعة
- immunopathology,	الأمراض المناعية
- infections	الإصابات
- and antibody	- والجسم المضاد
- immunodiagnosis	- التشخيص المناعي
- innate immunity to	- المناعة الطبيعية ضد (الطفيليات)
- malaria	- الملاريا
- T-cell lysis	- تحلل خلية – ت

Paratope	التكوين الشبيه
Passive	السالبة
- acquired immunity	- المناعة المكتسبة
- immunization	- التحصين . التمنيع
Patch tests	اختبارات الدفعة
Pathogens	الكائنات المرضة
- intracellular	- الداخل خلوية
- oppurtunistic	- الانتهازية
Paul-Bunnell test	اختبار بول - بانيل
Penicillin hypersensitivity	فرط الحساسية للبنيسيللين
Peptidoglycan,	ببتيدوجليكان
Perforin	بورفورين (المثقب)
Periarteriolar lymphoid sheath (PALS)	الغمد الليمفي الحول شرياني
Peyer's patches	لطخ (بطش) باير
Phagocyte	خلية لاقمة (مبتلعة آكلة)
- chemotaxis of	- الجذب الكيميائي لـ
- complement receptors	- مستقبلات المكمل
- endosome	- الجسم الداخلي
- enzyme tests for	- الاختبارات الإنزيمية (للخلية اللاقمة)
- functional tests for	- الاختبارات الوظيفية (للخلية اللاقمة)
- Fc receptors	- مستقبلات القطعة المتبلورة
- macrophages	- اللاقمة الكبيرة (من الخلايا اللاقمة)
- neutrophils	- الخلايا المتعادلة
- phagocytosis	- الالتقام الخلوي (للخلية اللاقمة)
- phagosome	- الجسم اللاقم
- polymorphonuclear	- الخلايا متعددة شكل النواة
- reactive	- متفاعلة
- nitrogen intermediates	- وسائط النيتروجين
- oxygen intermediates	- وسائط الأكسجين

- المستقبلات المتفاعلة والبكتيريا	- receptors and bacteria
اختبارات نشاط الالتقام الخلوي لـ	Phagocytic activity tests for
الالتقام الخلوي	Phagocytosis
- للبكتيريا المحفظية	- capsulate bacteria
- المعتمد على القتل بالأكسچين	- oxygen dependent killing
الجسم الملتقم المحلل	Phagolysosome
الجسم الملتقم	Phagosome
الأجسام الملتقمة	Phagosomes
لقاح الطاعون	Plague vaccine
خلايا بلازما	Plasma cells
صفائح دموية	Platelets
- أنتيچينات	- antigens
- الأمينات المنشطة للأوعية	- vasoactive amines
مستقبل متعدد للجلوبيولين المناعي (آي چي اختصار)	Poly Ig receptor
متعدد النسائل	Polyclonal
- المنشطات	- activators
- المصل المضاد	- antiserum
تفاعل سلسلةإنزيم البلمرة (بي سي آر)	Polymerase chain reaction (PCR)
الخلايا البيضاء متعددة شكل النواة	Polymorphonuclear leucocytes
معايرات الهرمون عديد الببتيد	Polypeptide hormone assays
المحفظة عديدة الريبيتول لهيموفيلاس إنفلونزي	Polyribitol capsule of *H. influenzae*
اختبار بروزنيتز كاستنر	Prausnitz-Kustner test
رواسب	Precipitates
الترسيب	Precipitation
وسائط الخلايا الحلمية سابقة التكوين	Preformed mediators of mast cells
المواد المرتبطة بالحمل	Pregnancy associated substances
اختبارات الوخز	Prick tests
ابتدائي	Primary
ـ تفاعلات الجسم المضاد – الأنتيچين (الابتدائية)	antibody-antigen reactions

immune response	- الاستجابة المناعية (الابتدائية)
lymphoid organs	- الأعضاء الليمفاوية (الليمفية)
Primulin in hypersensitivity	برميولين في فرط الحساسية
Proteasome	جسم يحتوي علي الإنزيمات المحللة للبروتين
Protein A	بروتين – أ
Protozoa immunity to	مناعة الأوليات ضد
Prozone phenomenon	ظاهرة منطقة الاستقرار
Pulmonary aspergillosis	الالتهاب الرئوي الأسبرجيللوزي
Pyrexia	ارتفاع الحرارة (الحمى، السخونة)

R

RNA virus replication	تكاثر ڤيروسات ح ن ر
Rabies vaccines	لقاحات السعار
Radioimmunoassays,	معايرات الإشعاع المناعي
Ragweed antigen	أنتيچين العشب الراجي
Reaction transfusion	تفاعلات نقل الدم
Reactive	متفاعل
nitrogen intermediates	- وسائط النيتروچين
oxygen intermediates	- وسائط الأكسجين
Recirculation of lymphocytes	إعادة دوران الخلايا الليمفاوية
Recognition of antigen by T-cells,	التعرف إلى الأنتيچين بواسطة خلايا – ت
Regulation of complement activity	تنظيم نشاط المكمل
Reiter's syndrome	عرض ريتر
Reoviruses and macrophages	ڤيروسات ريو واللاقمات الكبيرة
Replication cycle of viruses	دورة تكاثر الڤيروسات
Resident macrophages,	لاقمات كبيرة ساكنة
Resistance to intracellular digestion	المقاومة للهضم الداخل خلوي
Respiratory syncitial virus	ڤيروس الدمج الخلوي التنفسي
Retroviruses	الڤيروسات العكسية (الرجعية)

والأورام	- and tumours
المحولة	- transforming
إنزيم النسخ العكسي	Reverse transcriptase
ريزاس (نوع من القرود) توجد أنتيچينات مشابهة لمثيلتها لدى الإنسان)	Rhesus
- اكتشاف الأجسام المضادة (لريزاس)	- antibodies detection of
- مجموعات	- groups
- إحباط التحصين ضد ريزاس	- immunization suppression of
- عدم التوافق مع ريزاس	- incompatibility
التهاب المفاصل الروماتويدي	Rheumatoid arthritis
- عامل	- factor
- المعقدات المناعية	- immune complexes
- اختبار للكشف عن	- test for
لقاحات الحصبة الألمانية	Rubella vaccines

S

نقص المناعة المشترك القاسي (اختصار)	SCID
ڤيروس مسبب الفراغات لدى القرود - ٤٠ (اختصار)	SV40 virus
سالمونيللا تايفي	*Salmonella typhi*
مرض البلهارسيا	Schistosomiasis
- وتحت مجموعات خلية - ت	- and T-cell subsets.
ثانوي	Secondary
- تفاعل الأنتيچين - الجسم المضاد (الثانوي)	- antigen-antibody reaction
- تفاعل مناعي	- immune response
- نقص مناعي	- immunodeficiency
- أعضاء ليمفية	- lymphoid organs
حالة الإفراز والإصابة	Secretor state and infection
إفرازي	Secretory
- مكون الجلوبيولين المناعي - أ	- component of IgA
- الجلوبيولين المناعي - ا - (آي جي آي - اختصار)	- IgA

- IgA and *N. gonorrhoeae*	- الجلوبيولين المناعي أ ونيسيريا جونوريي
Sedormid purpura	الاحمرار الأرجواني الناتج عن دواء سيدورميد
Self tolerance	تحمل الذات
Septic shock	صدمة الكائنات الممرضة
Sequential epitope	التكوين الفوقي التتابعي
Sequestered antigens	أنتيجينات معزولة
Serum,	مصل
- sickness	- مرض (المصل)
Sialic acid	حمض سياليك (سكر حامضي)
Sickle cell disease	مرض الخلية المنجلية
Single radial immunodiffusion	الانتشار المناعي وحيد القطر
Skin tests in cell mediated immunity	اختبارات الجلد في المناعة الوسيطة بالخلية
Somatic mutation	الطفرة الجسدية
Spleen	طحال
Steric hindrance	إعاقة واعية (فيزيائية)
Subacute sclerosing panenencephalitis (SPPE)	الالتهاب المخي الكلي التصلبي تحت الحاد (اختصار إس إس بي آي)
Subclass of antibody	تحت قسم الجسم المضاد
Subunit vaccines	لقاحات تحت الوحدة
Superantigens	الأنتيجينات القوية (المتفوقة)
Surface protection from viruses	الوقاية السطحية من الفيروسات
Survillance and tumours	المراقبة والأورام
Susceptibility	الاستعداد للإصابة
- and age	- والعمر
- measles	- الحصبة
- virus infections	- للإصابة الفيروسية
Swiss-type agammaglobulinaemia	النوع السويسري من نقص الجلوبيولينات المناعية جاما في الدم
Synergistic effect of cytokines	التأثير التآزري للسايتوكينات
Syphilis tests for	اختبارات الزهري لـ

Systemic lupus erythematosus	الذئبة الحمراء الجهازية (مرض)

T

T-cell	خلية – ت
- activation	- تنشيط
- and cell damage in infection	- وعطب الخلية في الإصابة
- and infection	- والإصابة
- antigen recognition by	- التعرف إلى الأنتجين بواسطة
- CD3 complex	- معقد سي دي – ٣
- CD4	- سي دي – ٤
- cytolysis and parasites	- التحلل الخلوي والطفيليات
- development	- التكشف
- epitopes	- التكوينات الفوقية
- gamma delta	- جاما دلتا (الجلوبيولين المناعي – د)
- helper	- مساعد
- receptor	- مستقبل
- allelic exclusion	- الاستبعاد البدائلي
- diversity	- تنوع
- genes,	- چينات
- selection of	- انتخاب
- subsets	- تحت مجموعات
T-lymphocytes	الخلية الليمفاوية – ت
See T- cell	انظر خلية – ت
Teichoic acid	حمض تيكويك
Temperature	درجة الحرارة
Thymectomy neonatal	إزالة الغدة الزعترية لحديث الولادة
Thymic	زعتري
- dysplasia	- نقص الخلايا (الزعترية)
- selection of T-cells	- انتخاب خلايا – ت

Thymus	الغدة الزعترية
- independent antigens	- الأنتيجينات المستقلة عن الغدة الزعترية
Thyroid stimulating hormone	الهرمون المستحث للغدة الدرقية
Tissue	نسيج
- transplantation	- زراعة (إعادة)
- typing	- تنويع
Titre Togavirus	عيار (قياس)
Togavirus	ڤيروس عبائي
Tolerance	التحمل
- Natural and acquired	- طبيعي ومكتسب
Toxigenic organisms	كائنات مولدة للتسمم
- cholera	- الكوليرا
- diphtheria	- الدفتيريا
Toxoids	توكسويدات (سموم بكتيرية مضعفة)
Toxoplasma gonidii,	توكسوبلازما جونيدياي
Trafficking of lymphocytes	مرور الخلايا الليمفاوية
Transferrin receptor and NK cells	مستقبل ترانسفيرين والخلايا القاتلة طبيعيا
Transforming viruses	الڤيروسات المحولة
Transfusion	نقل (الدم والسوائل)
- infection transmission	- نقل الإصابة (بنقل الدم)
- reactions	- تفاعلات
Transplantation	نقل (زرع) الأعضاء
- adoptive transfer	- النقل المدعوم
- and tissue typing	- وتنويع النسيج
- antibody in	- الجسم المضاد في زراعة الأعضاء
- antigens	- الأنتيجينات
- clinical aspects	- النواحي الإكلينيكية
- cyclosporin use	- استخدام سايكلوسبورين
- donor	- المانح

- matching	- المطابقة
- selection	- الانتخاب
- enhancement	- التعزيز (التحسن – التقوية)
- first set rejection	- المجموعة الأولى للرفض
- graft rejection	- رفض الزراعة
- immunosuppression	- التثبيط (الإحباط) المناعي
- leucocyte grouping	- تصنيف مجموعات الخلايا البيضاء
- of tissue	- للنسيج
- second set rejection	- المجموعة الثانية للرفض
- tolerance	- التحمل
Triple vaccine	اللقاح الثلاثي
Trypanosomes	تريبانوسومات
- evasion by	- المراوغة بواسطة تريبانوسوما
- vaccines	- لقاحات
Tuberculin response	استجابة تيوبركيولين
Tumour	ورم
- antigens,	- أنتيجينات (مستضدات – مولدات الضد – أجسام غريبة)
- shedding	نز (خروج) طرح
- associated antigens	- الأنتيجينات المرتبطة
- chemotherapy	- العلاج الكيميائي
- effector mechanisms	- الآليات الفعالة
- immunity to	- المناعة ضد
- immunosurveillance	- المراقبة المناعية
- immunotherapy	- العلاج المناعي
- necrosis	- تقرح (نخر)
factor (TNF)	عامل (تي إن إف اختصار)
Tumours and alpha interferon	الأورام وإنترفيرون ألفا
Type 1 hypersensitivity mechanism	آلية فرط الحساسية نوع – ١
Type 2 hypersensitivity	فرط الحساسية نوع – ٢

فرط الحساسية نوع - ٣	Type 3 hypersensitivity
فرط الحساسية نوع - ٤	Type 4 hypersensitivity
لقاحات التيفوس	Thyphus vaccines

U

عام	Universal
- مانح	- donor
- مستقبل	- recipient

V

تطعيم (تحصين - تلقيح)	Vaccination
- التطويرات الجديدة	- new developments
- طرق	- procedures
- السعال الديكي	- whooping cough,
لقاح (طعم)	Vaccine
- مضاد النوع المميز (الذاتي)	- anti-idiotypic
- المضعف (الموهن)	- attenuated
- ذاتي التولد	- autogenous
- مرض شاجاس	- Chagas disease
- كوليرا	- cholera,
- الموانع (الاعتراضات)	- contraindications
- إحاطة الأنتجينات بمحافظ	- encapsulation of antigens
- معوي	- entric
- الإنفلونزا	- influenza
- المقتول	- killed
- الجذام	- leprosy
- الحي	- live
- ملاريا	- malaria

- measles	- الحصبة
- meningitis	- الالتهاب السحائي
- MMR	- الحصبة والنكفية والحصبة الألمانية (إم إم آر – اختصار)
- mumps	- الغدة النكفية
- non-reverting mutants	- الطفرات غير المنقلبة
- occupational hazards,	- مخاطر العمل (الوظيفة)
- plague	- الطاعون
- rabies	- السعار
- reactions	- تفاعلات
- recombinant	- معاود الارتباط
- routine procedures	- الطرق الروتينية (الوتيرية)
- rubella,	- الحصبة الألمانية
- safety	- الأمان
- split	- الفصل (الشطر) (المفتت)
- subunit,	- تحت الوحدة
- toxoids	- توكسويدات (سموم بكتيرية مضعفة)
- travellers	- المسافرون
- triple	- الثلاثي
- trypanosomes	- تريبانوسومات
- typhoid	- تيفويد
- typhus	- تيفوس
- vaccinia recombinants	- معاودات ارتباط الڤاكسينيا
- viral	- ڤيروسي
- yellow fever.	- الحمى الصفراء
Variable recombinations of antibody	معاودات الارتباط المتغيرة للجسم المضاد
Vasoactive amines from platelets	الأمينات النشيطة على الأوعية من الصفائح
Viral	ڤيروسي
- elimination	- إزالة (استبعاد)
- haemagglutinin	- الملزن الدموي

- إبشتاين – بار	- Epstein-Barr,
- ڤيروس ڤلافو (صفراوي)	- flavovirus
- الالتهاب الكبدي ب والمعقدات المناعية	- hepatitis B immune complexes,
- القوباء البسيط	- herpes simplex
- إتش آي في (اختصار ڤيروس الأيدز)	- HIV
اتش تي إل في – ١	- HTLV-1
- المناعة	- immunity
- إصابات (عدوى)	- infections
- كامنة	- latent
- الاستعداد	- susceptibility
- وبائيات الإنفلونزا	- infleuenza epidemics
- محلل الخلايا الليمفاوية والمسبب لالتهاب الأغشية السحائية	- lymphocytic choriomeningitis
- لوكيميا الفئران	- murine leukemia
- المعادلة	- neutralization
- مرض نيوكاسل (شوطة الدجاج)	- Newcastle disease
- الجينات السرطانية	- oncogenes
- الحلمي	- papilloma
- اختراق	- penetration
- شلل الأطفال والجلوبيولين المناعي – أ	- polio and IgA
- بوابة الدخول	- portal of entry
- دورة التكاثر	- replication cycle
- الدمج الخلوي التنفسي	- respiratory syncitial
- القيروس العكسي (الرجعي)	- retro virus,
- القيروسات العكسية والأورام	- retroviruses and tumours
- قيروس مكون الفراغات لدى القرود (إس في – ٤٠ اختصار)	- SV-40
- القيروس العبائي	- togavirus
- التقشير	- uncoating
- غرب النيل	- West Nile

W

اختبار واززمان	Wassermann test
ڤيروس غرب النيل	West Nile virus
النشف الغربي (ويسترن)	Western blotting
اختبار ڤيدال	Widal test

Y

لقاحات الحمى الصفراء	Yellow fever vaccines

كشاف الموضوعات

الدكتور / ماهر البسيوني حسين

● ولد في الصويني بمحافظة الشرقية بجمهورية مصر العربية.

● تلقى تعليمه بمدارس الصويني وديرب نجم والسنبلاوين والمنصورة.

● حاصل على بكالوريوس في الكيمياء والأحياء من كلية التربية - جامعة عين شمس ودبلوم خاصة في مناهج العلوم والصحة النفسية، وبكالوريوس العلوم من كلية العلوم بجامعة عين شمس بامتياز مع مرتبة الشرف.

● حصل على الماجستير في علم الفيروسات من جامعة ريدنج بإنجلترا والدكتوراه في علم الفيروسات من جامعة المنصورة.

● أجرى دراسات عليا بجامعات عين شمس وريدنج وكلية واي (جامعة لندن) وكلية الطب جامعة كولورادو بالولايات المتحدة الأمريكية.

● عمل معيدًا ومدرسًا مساعدًا منذ عام ١٩٦٢م في كليات التربية والعلوم - بجامعات عين شمس والمنيا والمنصورة.

● عمل مدرسًا وأستاذًا مساعدًا وأستاذًا بكلية العلوم جامعة الأزهر.

● قام بتدريس العديد من مقررات النبات والأحياء الدقيقة، كما عمل أستاذًا منتدبًا لتدريس مقررات الفيروسات والمناعة والأحياء الدقيقة في جامعات عين شمس والزقازيق والمنصورة وقناة السويس وأسوان.

● درس مقررات معتمدة في علم المناعة وفروعها بجامعة ريدنج بانجلترا وعدة مقررات متقدمة بكلية الطب - جامعة كولورادو بأمريكا.

● أشرف على العديد من رسائل الماجستير والدكتوراه في عدة جامعات.

● له أكثر من خمسين بحثًا في مجالات عزل وتصنيف فيروسات البكتريا والنبات وعن المضادات الفيروسية لفيروسات الإنسان والحيوان والنبات وكذلك الدراسات البيئية للفيروسات.

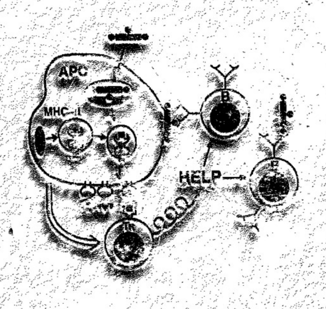
● قام بتأليف وترجمة العديد من الكتب في علوم النبات والأحياء الدقيقة.

● عضو بالعديد من الجمعيات العلمية المصرية والعربية والدولية.

● شارك في ترجمة الموسوعة العربية العالمية.

● اشترك في العديد من المؤتمرات العلمية المحلية والدولية

● له نشاط أدبي وثقافي عام.



ردمك :٣-٧٣١-٠٥-٩٩٦٠

ISBN:9960-05-731-3